

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

REP A PCTO 28 JUL 2004

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
27 mars 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/025564 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
G01N 33/50

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/03089

(22) Date de dépôt international :  
11 septembre 2002 (11.09.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0111744 11 septembre 2001 (11.09.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ENDO-  
GENICS [FR/FR]; Ester Technopole, F-87069 Limoges  
Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DURAF-  
FOURD, Christian [FR/FR]; 17, rue de la Tremoille,  
F-75008 Paris (FR). LAPRAZ, Jean-Claude [FR/FR];  
76, rue de l'Eglise, F-75015 Paris (FR).

(74) Mandataire : CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot &  
Autres Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue  
Hoche, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR EVALUATING A PATIENT'S BIOLOGICAL CONDITION

(54) Titre : PROCEDE POUR EVALUER L'ETAT BIOLOGIQUE D'UN PATIENT

(57) Abstract: The invention concerns a method for evaluating a patient's dynamic biological condition, said method, which comprises measuring several elements or substances contained in the blood and interpreting the results of the measurements carried out, being characterized in that it comprises the following steps: (1) taking a sample of blood from the patient to be examined; (2) determining hematic substances serving as metabolic and/or tissue parameters; (3) measuring, on the basis of the determination at step (2), the totality or part of the indicators J1 to J157 defined in the description, and (4) comparing at least part of said indicators J1 to J157 with similar values obtained at steps (2) and (3) on subjects already identified as healthy, to dynamically assess the biological condition of the patient to be examined. The invention also concerns a software product for executing on a computer steps (3) and (4).

(57) Abrégé : La présente invention à trait à un procédé pour évaluer l'état biologique dynamique d'un patient, ledit procédé, qui comporte la mesure de plusieurs éléments ou substances contenus dans le sang et l'interprétation des résultats des mesures effectuées, étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : (1°) prélèvement d'un échantillon de sang chez le patient à tester ; (2°) détermination de substances hématiques servant de paramètres métaboliques et/ou tissulaires ; (3°) mesure, à partir de la détermination de l'étape (2°), de la totalité ou d'une partie des indices 11 à 1157 définis dans la description; et, (4°) comparaison au moins d'une partie desdits indices J1 à 1157 avec les valeurs analogues obtenues selon les étapes (2°) et (3°) sur des sujets déjà reconnus comme étant sains, en vue d'apprécier dans sa dynamique l'état biologique du patient à tester. L'invention concerne également un produit logiciel pour exécuter sur ordinateur les étapes (3°) et (4°).

WO 03/025564 A1

5

**PROCEDE POUR EVALUER L'ETAT BIOLOGIQUE D'UN PATIENT*****Domaine de l'invention***

La présente invention a trait à un nouveau procédé pour évaluer  
10 ou diagnostiquer l'état biologique dynamique d'un patient (ou d'un sujet sain), en vue de prévoir et surveiller son évolution dans le temps afin de prévenir les anomalies prévisibles et/ou de corriger les défauts relevés.

***Art antérieur***

A l'heure actuelle, toutes les techniques biologiques sont  
15 destinées à montrer la présence ou l'absence d'une maladie et, si elle existe, à en préciser la nature et le degré de gravité. Pour apprécier l'état pathologique éventuel d'un patient (i) on détermine la teneur d'un ou de plusieurs paramètres dans un liquide corporel prélevé chez le patient, tel que notamment le sang, le plasma, le sérum, la salive ou l'urine, puis (ii) on  
20 compare la dite teneur à la valeur normale (en général une plage) connue d'un sujet sain ou d'un pool de sujets sains.

Cette façon de procéder est essentiellement de type binaire - oui ou non - et statique en ce sens que l'on relie le paramètre concerné à sa seule valeur normale. Elle n'apporte aucune indication sur les modalités de  
25 modifications de cette teneur et moins encore sur celles de son maintien à l'intérieur de la fourchette de normalité. Elle ne permet que de mettre en évidence les anomalies humorales du patient, mais pas d'envisager son état biologique, moins encore de prévoir son évolution dans le temps. Il serait certainement plus efficace d'envisager une nouvelle technique mettant en  
30 œuvre une lecture de type ternaire ou plus (i.e. "multivariable") et dynamique pour disposer d'une vue d'ensemble évolutive.

***But de l'invention***

L'on se propose de fournir une nouvelle solution technique permettant de pallier aux insuffisances de l'art antérieur susvisé. Cette  
35 nouvelle solution technique comprend la détermination de plusieurs

paramètres métaboliques et/ou tissulaires connus et référencés, la mesure de multiples indices à partir desdits paramètres et la comparaison desdits indices avec les valeurs obtenues chez des sujets sains ou les valeurs analogues établies à l'aide des médianes des références internationales reconnues pour les différents paramètres utilisés pour des sujets idéalement dépourvus des défauts que l'on veut rechercher.

### **Objet de l'invention**

La nouvelle solution technique que l'on préconise selon l'invention met en œuvre un procédé pour évaluer (ou diagnostiquer), l'état biologique dynamique d'un patient (sain ou malade) tant sur le plan de la structure que des fonctions et leur évolution dans le temps en vue de la correction des défauts constatés, ledit procédé, qui comporte la mesure de plusieurs éléments ou substances contenus dans le sang et l'interprétation des résultats des mesures effectuées, étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

(1°) mise à disposition du sang d'un patient préalablement prélevé ;

(2°) détermination *in vitro*, sur ce sang, de substances hématiques servant de paramètres métaboliques et/ou tissulaires appartenant à l'ensemble comprenant :

- le nombre de globules rouges (GR),
- le nombre de globules blancs totaux (GB),
- l'hémoglobine (Hb),
- le nombre de neutrophiles,
- le nombre de éosinophiles,
- le nombre de basophiles,
- le nombre de lymphocytes,
- le nombre de monocytes,
- le nombre de plaquettes,
- la lactate déshydrogénase (LDH),
- la créatine phosphokinase (CPK),
- l'hormone de stimulation thyroïdienne (TSH),
- les phosphatases alcalines,
- les isoenzymes hépatiques (H1 et H2), osseux (O1) et/ou intestinaux (I1, I2 et I3) des phosphatases alcalines,
- l'ostéocalcine,

- le potassium et le calcium, et  
le cas échéant, au moins une des substances suivantes :

- l'antigène carcino-embryonnaire (CEA),
  - un ou plusieurs des marqueurs CA15-3, CA125 et CA19-9,
  - 5 - les phosphatases acides, en particulier la phosphatase acide  
prostatique (PAP),
  - l'antigène spécifique de la prostate (PSA),
  - la vitesse de sédimentation horaire (VS1),
  - la vitesse de sédimentation bihoraire (VS2),
  - 10 - les hormones thyroïdiennes, notamment la triiodothyronine (FT3)  
et la thyroxine (FT4),
  - les  $\gamma$ -glutamyl transpeptidases,
  - les transaminases,
  - les chlorures et le sodium, et
  - 15 - l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) ;
- (3°) mesure, à partir de la détermination de l'étape (2°), d'au moins un  
indice choisi parmi l'ensemble constitué par les indices J1 à J157 qui suivent :
- J1 le rapport dit génital qui est le rapport hématies/leucocytes,
  - J2 le rapport dit génito-thyroïdien qui est le rapport  
20 neutrophiles/lymphocytes,
  - J3 l'index dit d'adaptation qui est le rapport éosinophiles/  
monocytes, J3 étant tel que  $J3 = \text{éosinophiles/monocytes} =$   
ACTH/FSH,
  - J4 l'index dit thyroïdien qui est le rapport LDH/CPK,
  - 25 • J5 l'index dit oestrogénique qui est le rapport TSH/ostéocalcine,
  - J6 l'index dit de croissance qui est le rapport isoenzymes osseux  
des phosphatases alcalines/ostéocalcine (OI/ostéocalcine),
  - J7 l'index dit de "turn-over" qui est le produit TSH x OI,
  - J8 l'index dit de fibrose, J8 étant défini par la relation  
30  $J8 = (\text{TSH})^2(\text{ostéocalcine})^3/100$ ,
  - J9 l'index dit d'implication thyroïdienne, qui est le rapport  
CA15-3/CEA,
  - J10 l'index dit d'implication folliculaire, qui est le rapport  
CA125/CEA,

- J11 l'index dit d'implication hypothalamo-métabolique, qui est le rapport CA19-9/CEA,
- J12 l'index dit pancréatique, qui est le rapport PAP/PSA,
- J13 l'index dit global TRH d'adaptation, qui est le rapport CA19-9/TSH,
- J14 l'index dit de mobilisation des leucocytes, J14 étant défini par la relation  $J14 = (\text{plaquettes} \times \text{neutrophiles} \times \text{Hb}) / (30 \times \text{leucocytes})$ ,
- J15 l'index dit de mobilisation plaquettaire, J15 étant défini par la relation  $J15 = \text{plaquettes} / (60 \times \text{GR})$ ,
- J16 l'index dit de relance thyroïdienne, qui est le rapport monocytes/lymphocytes,
- J17 l'index dit de rapport structure sur fonction, J17 étant défini par la relation  $J17 = (\text{neutrophiles} + \text{basophiles} + \text{monocytes}) / (\text{éosinophiles} \times \text{lymphocytes})$ ,
- J18 l'index dit de fraction oestrogénique n°1, qui est le rapport lymphocytes/ostéocalcine,
- J19 l'index dit de fraction oestrogénique n° 2, qui est le rapport neutrophiles/monocytes,
- J20 l'index dit de fraction oestrogénique métabolique, qui est le rapport LDH/ostéocalcine,
- J21 l'index dit thyroïdien de mobilisation métabolique de l'os, qui est le rapport LDH/fraction osseuse des phosphatases alcalines,
- J22 l'index dit thyroïdien de mobilisation endocrino-métabolique de l'os, qui est le rapport TSH/fraction osseuse des phosphatases alcalines,
- J23 l'index dit de rapport d'activité ostéo-musculaire, qui est le rapport CPK/fraction osseuse des phosphatases alcalines,
- J24 l'index dit thyroïdien d'activité métabolique de l'os, qui est le rapport CPK/ostéocalcine,
- J25 l'index catabolisme/anabolisme, J25 étant le rapport J2/J1 ,
- J26 l'index dit de cortisol circulant, J26 étant le rapport J25/J3,
- J27 l'index dit androgénique, J27 étant le rapport J1/J3,
- J28 l'index dit cortico-surrénalien, J28 étant le rapport J26/J27,

- J29 l'index dit de permissivité cortico-surrénalien, J29 étant le rapport  $J1/J27$ ,
- J30 l'index dit d'aromatisation des oestrogènes, J30 étant le rapport  $J29/J1$ ,
- 5 • J31 le taux dit de catabolisme, J31 étant le rapport  $J4/J28$ ,
- J32 le taux dit d'anabolisme, J32 étant le rapport  $J31/J25$ ,
- J33 le taux dit de rendement de l'activité métabolique, J33 étant défini par la relation  $J33 = (J32 + J31) \times 100/2,25$ ,
- J34 l'index dit de remodelage osseux qui est le produit  $TSH \times J6$ ,
- 10 • J35 l'index dit d'activité nucléo-membranaire, J35 étant le rapport  $J5/J6$ ,
- J36 l'index dit de croissance corrigé, J36 étant le rapport  $J6/J7$ ,
- J37 l'index dit d'anti-croissance, J37 étant le rapport  $1/J36$ ,
- J38 l'index dit de somatostatine, J38 étant le rapport  $J37/J26$ ,
- 15 • J39 l'index dit de prolactine, J39 étant défini par la relation  $J39 = (J38/J6) \times TSH$ ,
- J40 le taux dit d'expansion membranaire, J40 étant le produit  $J31 \times J36$ ,
- J41 le taux dit d'expansion structurale, J41 étant le produit  $J32 \times J35$ ,
- 20 • J42 l'index dit d'apoptose, J42 étant le rapport  $J41/J40$ ,
- J43 l'index d'apoptose dit corrigé, J43 étant le rapport  $J42/J35$ ,
- J44 le taux dit de fracture membranaire, J44 étant défini par la relation  $J44 = J33/(TSH \times J7)$ ,
- 25 • J45 l'index dit de nécrose, J45 étant le rapport  $J44/J42$ ,
- J46 le taux dit d'androgènes totaux, J46 étant le produit  $J5 \times J1$ ,
- J47 le taux dit d'androgènes cortico-surrénaliens, J47 étant défini par la relation  $J47 = J46/(1 + J27)$ ,
- J48 le taux dit d'androgènes génitaux, J48 étant défini par la relation  $J48 = J46 - J47$ ,
- 30 • J49 l'index dit de progestérone, J49 étant défini par la relation  $J49 = J5/(J48 \times J3)$ ,
- J50 le taux dit d'oestrogènes génitaux, J50 étant défini par la relation  $J50 = J5/(1 + J30)$ ,
- 35 • J51 le taux d'oestrogènes aromatisés, J51 étant défini par la

- relation  $J51 = J5 - J50$ ,
- J52 l'index dit cortico-surrénalien, J52 étant le rapport  $J25/J1$ ,
  - J53 l'index dit de folliculine, J53 étant défini par la relation  
 $J53 = 20 \times (J5/J49)$ ,
  - 5 • J54 l'index dit d'insuline, J54 étant défini par la relation  
 $J54 = (100 \times J25)/(J7 \times TSH)$ ,
  - J55 l'index dit de démyélinisation, J55 étant défini par la relation  
 $J55 = J54/(J36 \times J6)$ ,
  - 10 • J56 l'index dit de fracture DNA, J56 étant défini par la relation  
 $J56 = (100 \times J5 \times J6 \times J41)/(J7 \times J35 \times J42 \times J45)$ ,
  - J57 l'index dit de pathogénicité nucléocytoplasmique, J57 étant  
défini par la relation  $J57 = (1,7 \times J56)/J44$ ,
  - J58 l'index dit de fracture cellulaire, J58 étant défini par la  
relation  $J58 = 2,5 \times J44 \times J56/J45$ ,
  - 15 • J59 l'index dit de carcinogénèse, J59 étant le rapport  $J57/J42$ ,
  - J60 l'index dit de carcinogénèse comparé, J60 étant défini par la  
relation  $J60 = (10 \times J58)/J43$ ,
  - J61 l'index dit de perméabilité cellulaire active, J61 étant défini  
par la relation  $J61 = J6 \times J34/J54$ ,
  - 20 • J62 l'index dit de perméabilité cellulaire active corrigée, J62 étant  
défini par la relation  $J62 = (J61 \times J29)/J26$ ,
  - J63 l'index dit de perméabilité cellulaire passive, J63 étant défini  
par la relation  $J63 = J45 \times J35 \times J68 \times 10$  (où J68 est donné  
plus loin),
  - 25 • J64 l'index dit de gradient osmolaire intracellulaire actif, J64 étant  
défini par la relation  $J64 = 100 \times J54 \times J40 \times J35/J3$ ,
  - J65 l'index de gradient osmolaire intracellulaire actif corrigé, J65  
étant défini par la relation  $J65 = (J64 \times J29)/J26$ ,
  - J66 l'index dit de gradient osmolaire intracellulaire passif, J66  
30 étant défini par la relation  $J66 = (10 \times J43 \times J53)/(J45 \times J8)$ ,
  - J67 l'index dit d'oxydoréduction, J67 étant défini par la relation  
 $J67 = (100 \times J45 \times J40 \times J41 \times J54)/(J71 \times J8 \times J38)$  où J71 est  
donné plus loin,
  - J68 l'index dit d'adaptation permissivité corticosurrénalien,  
35 J68 étant défini par la relation  $J68 = J26 - J29 - J28$ ,
  - J69 l'index dit adaptogène, qui est le rapport  $K/Ca$ ,
  - J70 l'index dit de  $\beta MSH/\alpha MSH$  (hormones différentielles de  
stimulation de mélanocytes), J70 étant le rapport  $J4 / J69$ ,

- J71 l'index dit d'apoptose bis, J71 étant défini par la relation  $J71 = J35 / (J36 \times J25)$ ,
- J72 l'index dit d'amylose, J72 étant défini par la relation  $J72 = (J38 \times J53 \times J55 \times TSH) / (J4 \times J5 \times J54)$ ,
- 5 • J73 l'index dit de risque amylosique, J73 étant le rapport  $J8/J67$ ,
- J74 l'index dit de résistance insulinique, J74 étant le rapport  $J38/J54$ ,
- J75 l'index dit d'amont 1, J75 étant le rapport  $J4/J9$ ,
- J76 l'index dit d'amont 2, J76 étant le rapport  $J4/J10$ ,
- 10 • J77 l'index dit d'amont 3, J77 étant le rapport  $J4/J11$ ,
- J78 l'index dit d'amont 1 global, J78 étant le rapport  $J75/J76$ ,
- J79 l'index dit d'amont 2 global, J79 étant le rapport  $J75/J77$ ,
- J80 l'index dit d'amont 3 global, J80 étant le rapport  $J76/J77$ ,
- J81 l'index dit de rendement thyroïdien, J81 étant le rapport  $J4/TSH$ ,
- 15 • J82 l'index dit de radicaux libres, J82 étant le rapport  $J67/J54$ ,
- J83 l'index dit de radicaux libres corrigé, J83 étant défini par la relation  $J83 = (J67 + J64) / (J54 + J74)$ ,
- J84 l'index dit de radicaux libres comparé, J84 étant défini par la relation  $J84 = (J67 + (100 \times J40)) / (J54 + J74)$ ,
- 20 • J85 l'index dit de nocivité radicalaire, J85 étant défini par la relation  $J85 = ((J82 + J83 + J84) \times J56) / (3 \times J71)$ ,
- J86 l'index dit d'apoptose corrigé bis, J86 étant le rapport  $J71/J35$ ,
- J87 l'index dit d'histamine évoquée, J87 étant défini par la relation  $J87 = (\text{éosinophile} \times \text{plaquettes} \times J3) / J52$ ,
- 25 • J88 l'index dit d'histamine potentielle, J88 étant défini par la relation  $J88 = (J87 \times J63) / (\text{potassium} \times J70)$ ,
- J89 l'index dit de TRH, qui est le rapport  $TSH/FT4$ ,
- J90 l'index dit d'activité relative intrathyroïdienne, qui est le rapport  $FT3/FT4$ ,
- 30 • J91 l'index dit d'expansion carcinogène, J91 étant le rapport  $J60/J59$ ,
- J92 l'index dit de cancérose, J92 étant le produit  $J91 \times J54 \times J85$ ,
- J93 l'index dit d'adénose, J93 étant le rapport  $J8/J91$ ,
- 35 • J94 l'index dit d'ischémie-repermeation, J94 étant défini par la



relation  $J94 = 10 \times J34 \times J43/J33$ ,

- J95 l'index dit thrombogénique, J95 étant défini par la relation  $J95 = 10 \times J34 \times J42 \times J45/J33$ ,
- J96 l'index dit thrombosique, J96 étant défini par la relation  $J96 = J95 \times J87 \times J1/10$ ,
- J97 l'index dit de rapport génital corrigé, J97 étant défini par la relation  $J97 = (J14 \times GR)/(GB \times J15) = J14 \times J1/J15$ ,
- J98 l'index dit musculotrope, J98 étant défini par la relation  $J98 = J97 \times (CPK/O1)$ ,
- J99 l'index dit oestrogénique corrigé, J99 étant défini par la relation  $J99 = J5 \times (\text{ostéocalcine} + 1)/(\text{oestéocalcine} + 1 - J98)$ ,
- J100 l'index dit d'androgénie génitale, J100 étant défini par la relation  $J100 = (J98/J81) \times J99 \times (J97)^2/(J3 + J97)$ ,
- J101 l'index dit d'androgénie génitale comparée, J101 étant défini par la relation  $J101 = (2 \times (TSH)^2 \times CPK)/(J4 \times \text{ostéocalcine} \times O1)$ ,
- J102 l'index dit de "starter", J102 étant le rapport  $J14/J15$ ,
- J103 l'index dit de relance thyroïdienne corrigée, J103 étant le produit  $J16 \times J2$ ,
- J104 l'index dit proinflammatoire, J104 étant le produit  $J103 \times J69$ ,
- J105 l'index dit d'inflammation, J105 étant le produit  $J104 \times J45$ ,
- J106 l'index dit d'inflammation comparée, J106 étant défini par la relation  $J106 = J105/(((VS2/2) + VS1)/2)/VS1$ ,
- J107 l'index dit d'interleukine 1, J107 étant défini par la relation  $J07 = (J16 \times J38)/(J103 \times J37)$ ,
- J108 l'index dit de déhydroépiandrosterone, J108 étant défini par la relation  $J108 = (J29 \times J30 \times J47 \times J51 \times J98 \times 1000)/(J49 \times J27 \times J100)$ ,
- J109 l'index dit de sérotonine, J109 étant défini par la relation  $J109 = (10 \times J102)/(J54 \times J74)$ ,
- J110 l'index dit de démyélinisation corrigée, J110 étant le produit  $J55 \times J102$ ,
- J111 l'index dit d'expansivité, J111 étant le rapport  $J36/J35$ ,
- J112 l'index dit d'expansivité bis, J112 étant le rapport  $J40/J41$ ,
- J113 l'index dit d'expansivité global, J113 étant défini par la

relation  $J113 = (J111 \times J112) / J45$ ,

- J114 l'index dit d'ACTH, J114 étant le rapport  $J108/J26$ ,
- J115 l'index dit de PTH, J115 étant défini par la relation  
 $J115 = (\text{calcium} \times \text{ostéocalcine} \times \text{TSH})/J4$ ,
- 5 • J116 l'index dit de rendement gonadotrope, J116 étant défini par la relation  $J116 = 1/(J1 \times J53)$ ,
- J117 l'index dit de congestion pelvienne, J117 étant défini par la relation,  $J117 = (J59/J60) \times (J94/J33)$ ,
- 10 • J118 l'index dit de congestion splanchnique, J118 étant le rapport  $J117/J14$ ,
- J119 l'index dit score de croissance, J119 étant défini par la relation  $J119 = (J6 \times J37) / (J36 \times J38)$ ,
- J120 l'index dit score de croissance GH, J120 étant défini par la relation  $J120 = (J6 \times J37) / J36$ ,
- 15 • J121 l'index dit TRH/TSH, J121 étant le rapport  $J72/J93$ ,
- J122 l'index dit d'efficacité thyroïdienne, J122 étant le rapport  $J4 / J2$ ,
- J123 l'index dit d'efficacité thyroïdienne relative, J123 étant le rapport  $J122/J81$ ,
- 20 • J124 l'index dit d'oxydation, J124 étant défini par la relation  $J124 = (100 \times J36 \times J54 \times J122) / (J74 \times J26)$ ,
- J125 l'index dit de réduction, J125 étant le rapport  $J124/J67$ ,
- J126 l'index dit pro-amyloïde, J126 étant le produit  $J125 \times J74$ ,
- J127 l'index dit de risque amyloïde, J127 étant le rapport  $J8/J124$ ,
- 25 • J128 l'index dit de rendement thyroïdien bis, J128 étant le produit  $J2 \times J4$ ,
- J129 l'index dit de rendement thyroïdien comparé, J129 étant le rapport  $J128/J81$ ,
- J130 l'index dit de fraction oestrogénique n° 3, J130 étant le rapport  $1/J1$ ,
- 30 • J131 l'index dit de fraction oestrogénique n° 4, J131 étant le produit  $J18 \times J19$ ,
- J132 l'index dit de fraction oestrogénique n° 5, J132 étant le produit  $J19 \times J130$ ,
- 35 • J133 l'index dit de fraction oestrogénique général, J133

- étant le produit  $J18 \times J19 \times J130$ ,
- J134 l'index dit de fraction oestrogénique n° 6, J134 étant l'inverse du produit ostéocalcine  $\times J2$ ,
  - J135 l'index dit de fraction oestrogénique n° 7, J135 étant le produit  $J18 \times J19 \times J134$ ,
  - J136 l'index dit de fraction oestrogénique n° 8, J136 étant le rapport  $J2/\text{ostéocalcine}$ ,
  - J137 l'indice dit oestrogénique général quantitatif, J137 étant le produit  $(J18 + J19) \times (\text{leucocytes}/100)$ ,
  - J138 l'index dit de fraction oestrogénique spécifique, J138 étant le produit  $J5 \times (J98+1)$ ,
  - J139 l'index dit oestrogénique comparé n° 1, J139 étant le rapport  $J133/(J5 \times 100)$ ,
  - J140 l'index dit oestrogénique comparé n° 2, J140 étant le rapport  $J133/(J99 \times 100)$ ,
  - J141 l'index dit oestrogénique comparé global, J141 étant le rapport  $J133/(J5 \times J99 \times 100)$ ,
  - J142 l'index dit de rendement oestrogénique, J142 étant le rapport  $J133/J144$  où J144 est donné plus loin,
  - J143 l'index dit de rendement oestrogénique organo-tissulaire quantitatif, J143 étant le rapport  $J137/J144$  où J144 est donné plus loin,
  - J144 l'index dit FSH, J144 étant le rapport  $J114/J3$ ,
  - J145 l'index dit LH, J145 étant le produit  $J114 \times J27$ ,
  - J146 l'index dit FSH bis, J146 étant le rapport  $J145/J1$ ,
  - J147 l'index dit LH bis, J147 étant le produit  $J144 \times J1$ ,
  - J148 l'index dit de rendement progestéronique, J148 étant le rapport  $J49/J138$ ,
  - J149 l'index dit cétonique, J149 étant le rapport  $J102/J54$ .
  - J150 l'index dit TRH total subliminaire, J150 étant le produit  $TSH \times (CA\ 19/9) \times J90$ ,
  - J151 l'index dit de carcinogénèse active, J151 étant le produit  $J59 \times J113$ ,
  - J152 l'index dit de carcinogénèse active comparée, J152 étant le produit  $J60 \times J113$ ,
  - J153 l'index dit gonadotrope, J153 étant le rapport  $TSH/J2$ ,

- J154 l'index dit de fraction oestrogénique tissulaire globale, J154 étant le rapport J140/J139,
- J155 l'index dit de démusculisation, J155 étant le rapport J36/J101,
- J156 l'index dit de score amyloïde, J156 étant défini par la relation  
5  $J156 = (J2 \times J53 \times J72 \times J94 \times J110 \times J126 \times J127) / (J4 \times J5 \times J67 \times J19 \times J20)$ ; et
- J157 l'index dit de nécrose corrigée, J157 étant le produit LHD x J45 ; et,

(4°) comparaison d'au moins un des indices J1 à J157 avec le résultat  
10 correspondant obtenu selon les étapes (2°) et (3°) sur des sujets déjà reconnus comme étant sains, en vue d'apprécier dans sa dynamique l'état biologique du patient à tester.

Selon un autre aspect de l'invention, l'on préconise un produit logiciel qui permet d'effectuer les étapes (3°) et (4°) du procédé précité. Ce  
15 produit logiciel, qui est (directement ou indirectement) chargeable dans la mémoire (interne ou auxiliaire) d'un ordinateur [numérique (en anglais : "digital") voire analogique], comprend des portions de code informatique pour exécuter les étapes (3°) et (4°) du procédé de l'invention relatif à l'évaluation de l'état biologique dynamique d'un patient.

## 20 *Description détaillée de l'invention*

Le procédé de l'invention confère une valeur (i) dynamique qui s'oppose à l'image statique que donne la lecture binaire de l'art antérieur, (ii) diagnostique d'étiologie biologique véritable de chaque patient qui s'oppose à l'étiologie spécifique de la maladie, et (iii) prédictive considérablement  
25 plus précise tant dans le risque pathogénique que dans le devenir pathologique.

La mise en œuvre de ce procédé nécessite la mesure d'un nombre minimal d'indices explorant les fonctions impliquées dans la symptomatologie et/ou la pathologie du patient que l'on veut étudier. Dans cette optique,  
30 l'on a intérêt à déterminer à l'étape (2°) une ou plusieurs des substances hématiques suivantes :

- (a) celles qui servent de paramètres essentiels :
  - le nombre de globules rouges (GR),
  - le nombre de globules blancs totaux (GB),
  - 35 - l'hémoglobine (Hb),

- le nombre de neutrophiles,
- le nombre de éosinophiles,
- le nombre de basophiles,
- le nombre de lymphocytes,
- 5 - le nombre de monocytes,
- le nombre de plaquettes,
- la lactate déshydrogénase (LDH),
- la créatine phosphokinase (CPK),
- l'hormone de stimulation thyroïdienne (TSH),
- 10 - les phosphatases alcalines,
- les isoenzymes hépatiques (H1 et H2), osseux (O1) et/ou  
  intestinaux (I1, I2 et I3) des phosphatases alcalines,
- l'ostéocalcine,
- le potassium et le calcium ;
- 15 (b) celles qui servent de paramètres particuliers à certaines pathologies :
  - l'antigène carcino-embryonnaire (CEA),
  - un ou plusieurs des marqueurs CA15-3, CA125 et CA19-9,
  - les phosphatases acides, en particulier la phosphatase acide  
  prostatique (PAP), et
  - 20 - l'antigène spécifique de la prostate (PSA) ;
- (c) celles qui servent de paramètres supplémentaires :
  - la vitesse de sédimentation horaire (VS1),
  - la vitesse de sédimentation bihoraire (VS2),
  - les hormones thyroïdiennes, notamment la triiodothyronine (FT3)  
  et la thyroxine (FT4) ; et,
  - 25 (d) celles qui servent à orienter le choix d'un indice ou d'un ensemble  
  d'indices :
    - les  $\gamma$ -glutamyl transpeptidases,
    - les transaminases,
    - 30 - les chlorures et le sodium
    - l'hormone adrénocorticotropique (ACTH).

En pratique, l'on déterminera *in vitro* des paramètres des ensembles (a), (b) et (c). De façon avantageuse, l'on déterminera la totalité des paramètres (a), la totalité ou une partie des paramètres (b) et au moins

un des paramètres (c) voire la totalité, selon la symptomatologie et/ou la pathologie du sujet à tester.

A l'étape (3°) du procédé de l'invention, il suffit, dans certains cas particuliers, de ne mesurer qu'un seul des indices J1 à J157, voir à cet effet les tableaux XVIII (J70), XIX (J8), XXI (J74), XXII (J54) et XXV (J42). Dans d'autres cas également particuliers, il suffit de ne mesurer que deux des indices J1 à J157, voir à cet effet les tableaux XX (J42 et J43), XXIII (J92 et J93) et XXIV (J26 et J28).

En pratique, l'on recommande à l'étape (3°) de mesurer, parmi les indices J1 à J157, au moins 8 indices J, avantageusement au moins 10 indices J et de préférence au moins 15 indices J.

Selon un mode particulier de mise en œuvre, on propose à l'étape (3°) de mesurer, parmi les indices J1 à J24, au moins 8 indices J, avantageusement au moins 10 indices J et de préférence au moins 15 indices J.

En variante, l'on peut remplacer au moins une partie des indices J1 à J24 par des scores de fonctions impliquées dans la symptomatologie et/ou la pathologie du sujet que l'on veut étudier, ces scores étant illustrés par un indice J25 à J157 ou par un (voire plusieurs) ensemble(s) d'indices J25 à J157. Ces scores peuvent servir au diagnostic des maladies ou incidents installés, en cours d'installation ou même d'évaluation du risque encouru à tous termes.

Lesdits scores de fonctions impliquées dans la symptomatologie et/ou la pathologie sont par exemple, et de façon non exhaustive, les scores de grossesse, de menstruation, cardiovasculaires, de thrombose, de la maladie d'Alzheimer, d'athérosclérose, de cancer, de risque de mort subite. Le risque de mort subite comprend en particulier le risque d'infarctus, le risque d'anévrisme, le risque de choc anaphylactique. Le risque de cancer comprend celui de la maladie de façon générale et celui de sa localisation, notamment celui du cancer du cerveau, du côlon, de la prostate et du sein.

Les indices concernés par le score de menstruation sont indiqués à l'exemple 1 ci-après. Ceux concernant le score d'ovulation figurent à l'exemple 2 ci-après.

En ce qui concerne d'autres bilans et/ou syndromes, les indices à analyser selon l'invention sont les suivants:

- pour le bilan somatotrope (croissance et anti-croissances) : J6, J8, J36, J37, J38, J39, J54, J67, J74, J82, J85, J119 et J120 ;
- pour le bilan thyroïdien : J2, J4, J16, J39, J68, J72, J74, J81, J93, J103, J121, J128 et J129 ;
- 5 - pour le syndrome d'adaptation et bilan surrénalien : J3, J14, J15, J26, J27, J28, J29, J34, J39, J68, J69, J70, J87, J88, J94, J95, J96 et J102 ;
- pour la croissance nucléaire (à utiliser en cas de risque de carcinogenèse) : J1, J5, J30, J35, J41, J42, J43, J45, J46, J47, 10 J48, J49, J50, J51, J53, J56, J57, J59, J60, J91, J92, J97, J101 et J141 ;
- pour le bilan de l'activité métabolique générale : J7, J8, J25, J33, J34, J40, J44, J45, J61 et J98 ; et,
- pour le risque de rhabdomyolyse (i.e. risque de fonte musculaire) : J23, J34, J54, J95, J98 et J155.

15 Selon encore une autre variante, à l'étape (4°) on peut apprécier la comparaison des indices obtenus, avec ceux résultants des valeurs médianes des paramètres pour des sujets reconnus sains, qui se trouvent notamment à un état d'équilibre idéal. Lesdites valeurs médianes sont 20 avantageusement déterminées sur un pool de sujets sains (mâles ou femelles) selon les étapes (2°) et (3°) du procédé de l'invention. Dans certains cas, les valeurs médianes seront fonction du sexe.

Dans le cadre de la mise en œuvre de la présente invention, on a prévu en particulier cinq niveaux de mesures des fonctions :

- 25 niveau 1 : *état fonctionnel dépistage*,
- niveau 2 : *état fonctionnel complet*,
- niveau 3 : *bilans fonctionnels spécialisés* (par exemple au niveau hépatique, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou encore hydratation, activité musculaire),
- 30 niveau 4 : *bilan par maladies ou syndromes* [notamment thrombose, Alzheimer, sclérose en plaques, ménopause, ostéoporose, vieillissement, maladies cardio-vasculaires, effort (sport, armée), maladies psychiatriques, cancer, cholestérol],
- niveau 5 : *indices de spécialistes* (notamment neurologie, cardiologie, 35 oncologie).

Le procédé que l'on préconise selon l'invention permet de diagnostiquer et d'évaluer l'état biologique dynamique d'un patient (ou d'un sujet sain) sur le plan de la structure, celui des fonctions, celui des interactions (ou fonctionnements) réciproques et celui de leurs évolutions dans le temps en vue (i) de la correction des défauts constatés, (ii) d'une éventuelle prévention des défauts prévisibles du fait de l'état biologique qui a été déterminé dans son intégralité synthétique comme décomposé dans ses parties et dans leurs interactions réciproques, du niveau cellulaire au niveau organique.

En pratique, l'on recherche la présence d'au moins une anomalie au niveau d'au moins un indice J (notamment parmi J1-J24, voire J1 à J157), puis en fonction de cette anomalie on étudie les indices associés à ou impliqués dans la symptomatologie, la pathologie et/ou les scores susvisés. Ensuite, à partir des résultats de cette étude, on détermine ce qu'il convient de faire pour remédier à cette anomalie ou prévenir les risques, les maladies ou les pathologies liés à ou résultant de l'évolution prévisible de la situation du patient.

Chacun des indices J de l'invention sert à quantifier une fonction ou une interaction. L'ensemble des indices pour une même pathologie ou un même score susvisé permet d'apprécier *in fine* l'efficacité ou l'efficience d'une fonction ou d'un ensemble de fonctions par rapport aux besoins métaboliques ou tissulaires sollicités par l'organisme. Par l'ensemble des indices concernés, le praticien dispose d'une image très précise de la fonctionnalité système par système et du niveau réel de l'activité de chaque système.

Ainsi, le procédé de l'invention assure une étude spécifique du niveau d'activité des fonctions prises séparément, d'une part, et prises dans leurs interactions globales ou ponctuelles, générales ou locales, d'autre part. Ce procédé permet donc de déterminer ou d'apprécier les tendances pathologiques de l'organisme, l'évolution dans le temps d'une pathologie donnée et le degré de ladite pathologie.

En conséquence, ce procédé donne une évaluation de l'état biologique dynamique du patient à tester et fournit une aide précieuse pour le diagnostic.



A l'étape (1°), l'on fait appel à un échantillon de sang prélevé sur le patient à tester. Le cas échéant, ledit échantillon peut être additionné d'un anticoagulant tel que l'héparine (de préférence) ou l'hirudine (à la rigueur).

A l'étape (2°), les paramètres sont mesurés selon des méthodes classiques, et les résultats obtenus sont exprimés dans des unités (ou sous-unités) couramment utilisées dans l'art. En effet si l'on n'utilisait pas pour des paramètres donnés les mêmes unités, les valeurs des indices J, qui résultent de ces paramètres à l'étape (3°), ne seraient plus comparables à l'étape (4°).

Les enzymes sont mesurés par des techniques d'activité biologique connues en soi et les résultats sont exprimés en unités internationales (IU), notamment sous la forme IU/l ou IU/ml :

- les LDH et CPK sont mesurées dans leur activité globale et le cas échéant, peuvent être séparées selon une méthode connue (notamment par électrophorèse) ;

- les phosphatases alcalines sont également mesurées dans leur activité globale et sont ensuite séparées, selon une méthode connue, pour entreprendre des recherches complémentaires ;

- les transaminases sont mesurées selon leurs activités spécifiques (notamment hépatiques et musculaires) ;

- les  $\gamma$ -glutamyl transpeptidases sont mesurées dans leur activité globale.

Parmi les enzymes, seules les PAP sont exprimées sous la forme d'un rapport masse/volume, c'est-à-dire en ng/l.

Les oligo-éléments (K, Na et Cl) sont mesurés par les techniques de dosage courantes et les résultats sont exprimés en milliéquivalents par litre.

L'ostéocalcine est généralement mesurée selon une méthode RIA et les résultats sont exprimés en ng/l.

L'hémoglobine est mesurée par les techniques de dosage courantes et les résultats sont exprimés en g/l.

La numération globulaire est réalisée par comptage direct ou automatisé et les résultats sont exprimés en nombre de milliers/ml.

La numération leucocytaire est réalisée par comptage direct ou automatisé et les résultats sont exprimés en nombre réel/ml.

La numération plaquettaire est réalisée par comptage direct ou automatisé et les résultats sont exprimés en nombre de milliers/ml.

La formule leucocytaire est réalisée par comptage direct ou automatisé et les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre total de  
5 leucocytes.

La vitesse de sédimentation est réalisée par mesure directe ou automatisée et les résultats sont exprimés en mm horaire (VS1) et bihoraire (VS2).

L'hormone de stimulation thyroïdienne est généralement mesurée  
10 selon une méthode RIA et les résultats sont exprimés en  $\mu$ IU/l.

Le cholestérol total, tout comme l'HDL-cholestérol, est mesuré par les techniques de dosage courantes pondérales et les résultats sont exprimés en g/l.

Les différents marqueurs tissulaires, utilisés comme paramètres  
15 tissulaires, sont mesurés selon une méthode connue en soi (notamment par RIA) et les résultats sont exprimés en ng/l.

De même les hormones thyroïdiennes (FT3 et FT4) sont mesurées par une méthode RIA ou EIA, et les résultats sont exprimés en  
ng/l.

20 A titre d'information, voici ce que représente les indices de l'invention

- J1 A/O dit rapport génital exprime l'activité relative des androgènes tissulaires par rapport à celle des oestrogènes,
- J2 G/T dit rapport génito-thyroïdien exprime l'activité relative de la  
25 gonade par rapport à celle de la thyroïde ; il traduit, en outre, en cas d'élévation une activité thyroïdienne efficace, en cas de baisse une augmentation de l'activité TSH,
- J3 l'index dit d'adaptation exprime l'activité relative de l'ACTH dans la fonction adaptative par rapport à celle de la FSH,
- 30 • J4 l'index dit thyroïdien exprime l'activité métabolique de la thyroïde,
- J5 l'index dit oestrogénique exprime l'activité endocrino-métabolique des oestrogènes,
- J6 l'index dit de croissance exprime l'activité métabolique de  
35 l'hormone de croissance,

- J7 l'index dit de "tum-over" exprime la vitesse de renouvellement tissulaire ; son élévation traduit un ralentissement de ce renouvellement, à l'inverse son abaissement signifie son accélération,
- 5 • J8 l'index dit de fibrose exprime l'activité fibrosante de l'organisme ; activité allant du simple isolement d'un tissu ou d'un organe à la dégénérescence sclérosante d'un ensemble tissulaire ou organique,
- J9 l'index dit d'implication thyroïdienne exprime la part de  
10 responsabilité relative de l'axe thyroïdienne dans la pathogénicité de l'organisme,
- J10 l'index dit d'implication folliculaire exprime la part de responsabilité relative de l'axe gonadotrope dans la pathogénicité de l'organisme,
- 15 • J11 l'index dit d'implication hypothalamo-métabolique exprime la part de responsabilité métabolique relative de l'axe thyroïdienne dans la pathogénicité de l'organisme,
- J12 l'index dit pancréatique exprime l'activité métabolique de nutrition tissulaire du pancréas exocrine au sein de l'axe  
20 somatotrope,
- J13 l'index dit global TRH d'adaptation exprime l'activité métabolique relative de la TRH par rapport à celle endocrine dans sa fonction d'adaptation thyroïdienne,
- J14 l'index dit de mobilisation des leucocytes exprime la capacité  
25 libératoire adaptative des leucocytes de réserve séquestrés dans l'espace splachnique versant hépatique,
- J15 l'index dit de mobilisation plaquettaire exprime la capacité libératoire adaptative des plaquettes de réserve séquestrées dans l'espace splachnique versant splénique,
- 30 • J16 l'index dit de relance thyroïdienne exprime le niveau de sollicitation de l'axe thyroïdienne par le locus coeruleus,
- J17 l'index dit de rapport structure sur fonction exprime la sollicitation adaptative des mécanismes tissulaires de structure relativement à celle de fonction,

- J18 l'index dit de fraction oestrogénique n° 1 exprime la part d'activité relative d'adaptation endocrino-métabolique des oestrogènes,
- J19 l'index dit de fraction oestrogénique n° 2 exprime la part adaptative liminaire de l'activité tissulaire des oestrogènes,
- 5 • J20 l'index dit de fraction oestrogénique métabolique exprime la part relative de l'activité métabolique des oestrogènes,
- J21 l'index dit thyroïdien de mobilisation métabolique de l'os, exprime la part relative effective de l'activité ostéoclasique de la thyroïde,
- 10 • J22 l'index dit thyroïdien de mobilisation endocrino-métabolique de l'os exprime la part relative endocrino-métabolique de l'activité ostéoclasique de la thyroïde,
- J23 l'index dit de rapport d'activité ostéo-musculaire, exprime la part relative de l'activité métabolique des muscles par rapport à celle des os,
- 15 • J24 l'index dit thyroïdien d'activité métabolique de l'os exprime la part relative de l'activité ostéoblastique de la thyroïde,
- J25 l'index dit de catabolisme/anabolisme, exprime la part de l'activité relative catabolique de l'organisme par rapport à celle anabolique,
- 20 • J26 l'index dit de cortisol circulant, exprime l'activité sécrétoire en cortisol du cortex surrénal et son excrétion lors des syndromes d'adaptation,
- J27 l'index dit androgénique, exprime la part de l'activité relative des androgènes d'origine gonadique par rapport à celle des androgènes d'origine surrénalienne,
- 25 • J28 l'index dit cortico-surrénalien exprime le niveau d'activité endocrine globale du cortex surrénal,
- J29 l'index dit de permissivité cortico-surrénalienne exprime la part de l'activité permissive qu'exerce le cortex surrénal sur l'activité sécrétoire hormonale des autres glandes endocrines,
- 30 • J30 l'index dit d'aromatisation des oestrogènes exprime la part relative de l'activité aromatisante du cortex surrénal par rapport à ses autres activités,

- J31 le taux dit de catabolisme exprime le niveau d'activité catabolique de l'organisme,
- J32 le taux dit d'anabolisme exprime le niveau d'activité anabolique de l'organisme,
- 5 • J33 le taux dit de rendement de l'activité métabolique exprime le degré d'efficacité général de l'organisme, tant dans son niveau de production que dans sa répartition,
- J34 l'index dit de remodelage osseux exprime le niveau de remodelage osseux et le degré d'altération de l'os et du cartilage ;  
10 il témoigne aussi du niveau général du métabolisme et, en particulier, de son activité d'adaptation,
- J35 l'index dit d'activité nucléo-membranaire exprime le niveau relatif d'activité métabolique du noyau par rapport à celle de la membrane ; il traduit aussi leur degré relatif de dépendance  
15 structurale par rapport à celui de leur dissociation fonctionnelle d'adaptation,
- J36 l'index dit de croissance corrigé exprime le niveau d'activité intracellulaire des facteurs de croissance,
- J37 l'index dit d'anti-croissance exprime le niveau global d'activité de  
20 l'ensemble des facteurs d'anti-croissance,
- J38 l'index dit de somatostatine exprime le niveau d'activité de somatostatine ; indirectement il témoigne du niveau d'activité relatif du pancréas exocrine,
- J39 l'index dit de prolactine exprime le niveau d'activité de la  
25 prolactine ; il témoigne du niveau de sollicitation du syndrome général d'adaptation et de ses modules systématisés,
- J40 le taux dit d'expansion membranaire exprime le niveau d'activité métabolique de la membrane ; il en permet une évaluation quantitative relative à l'activité métabolique générale de structure,
- 30 • J41 le taux dit d'expansion structurale exprime le niveau d'activité métabolique du noyau ; il en permet une évaluation quantitative relative à l'activité métabolique générale de structure,
- J42 l'index dit d'apoptose exprime le niveau général d'activité apoptosique de l'organisme dans son entier,

- J43 l'index dit d'apoptose corrigé exprime le niveau relatif d'activité de l'apoptose physiologique de l'organisme dans son entier par rapport à celle de l'apoptose d'adaptation dysfonctionnelle,
- 5 • J44 le taux dit de fracture membranaire exprime le degré de fragilité des membranes, de leur risque de rupture,
- J45 l'index dit de nécrose exprime le niveau relatif d'explosion cellulaire liée à un phénomène nécrotique par rapport à la destruction cellulaire apoptosique,
- 10 • J46 le taux dit d'androgènes totaux exprime le niveau d'activité des androgènes dans leur entier,
- J47 le taux dit d'androgènes cortico-surrénaliens exprime le niveau d'activité des androgènes d'origine cortico-surrénalienne,
- J48 le taux dit d'androgènes génitaux exprime le niveau d'activité des androgènes d'origine gonadique,
- 15 • J49 l'index dit de progestérone exprime le niveau d'activité de la progestérone,
- J50 le taux dit d'œstrogènes génitaux (TOG) exprime le niveau d'activité des œstrogènes d'origine gonadique,
- J51 le taux d'œstrogènes aromatisés exprime la part relative des œstrogènes de compensation obtenus par aromatisation des androgènes,
- 20 • J52 l'index dit cortico-surrénalien exprime le niveau d'activité endocrine globale du cortex surrénal,
- J53 l'index dit de folliculine exprime le niveau d'activité endocrine de l'axe gonadotrope dans sa fraction particulière folliculinique,
- 25 • J54 l'index dit d'insuline exprime le niveau d'activité fonctionnelle endocrino-métabolique de l'insuline,
- J55 l'index dit de démyélinisation exprime la part relative de l'activité fonctionnelle adaptative de l'insuline dans son rapport chronologique à celle de l'hormone de croissance,
- 30 • J56 l'index dit de fracture DNA, exprime le degré de fragilité des noyaux et de leur risque de rupture,
- J57 l'index dit de pathogénicité nucléocytoplasmique exprime le niveau de pathogénicité du noyau par la dysrégulation

métabolique, qu'il induit au sein du cytoplasme, aggravée de la solidité membranaire,

- J58 l'index dit de fracture cellulaire exprime le degré de fragilité globale des cellules et de leur risque de rupture,
- 5 • J59 l'index dit de carcinogenèse exprime le niveau potentiel carcinogénétique de l'organisme dans son instabilité nucléocytoplasmique relative à son insuffisance apoptotique,
- J60 l'index dit de carcinogenèse comparé exprime le niveau relatif de carcinogenèse active par rapport à celui apoptotique pathologique,
- 10 • J61 l'index dit de perméabilité cellulaire active exprime le degré d'activité dynamique de la perméabilité transmembranaire,
- J62 l'index dit de perméabilité cellulaire active corrigée exprime le degré d'activité dynamique de la perméabilité transmembranaire structurale par rapport à celle fonctionnelle,
- 15 • J63 l'index dit de perméabilité cellulaire passive exprime le degré de perméabilité transmembranaire strictement osmotique,
- J64 l'index dit de gradient osmolaire intracellulaire actif exprime le niveau de maintenance de l'osmolarité intracellulaire,
- 20 • J65 l'index dit de gradient osmolaire intracellulaire actif corrigé exprime le niveau de maintenance de l'osmolarité intracellulaire structurale par rapport à celle fonctionnelle,
- J66 l'index dit de gradient osmolaire intracellulaire passif exprime le niveau relatif d'osmolarité intracellulaire liée à la perméabilité transmembranaire strictement osmotique,
- 25 • J67 l'index dit d'oxydoréduction exprime le niveau d'activité oxydoréductrice finale de l'organisme, c'est-à-dire au terme de l'action d'oxydative et de la réaction réductrice,
- J68 l'index dit d'adaptation permissivité cs (cs = cortico-surrénalien) exprime le niveau relatif de l'activité adaptative du cortex surrénal par rapport à celle permissive,
- 30 • J69 l'index dit adaptogène exprime le niveau relatif de participation de l'épiphyse à la relance non circulaire de l'adaptation,
- J70 l'index dit de  $\beta$ MSH/ $\alpha$ MSH (hormones différentielles de stimulation de mélanocytes) exprime le niveau relatif de
- 35

participation à la relance de l'adaptation intégrée de celle programmée (boucle longue hypophyse/périphérie) à celles intercurrentes surajoutées (boucle courte épiphysaire),

- 5     • J71    l'index dit d'apoptose bis exprime le niveau général d'activité apoptosique de l'organisme dans son entier (à travers une méthode de calcul différente),
- 10    • J72    l'index dit d'amylose exprime le niveau de sollicitation de l'activité amyloïde de l'organisme ; activité de protection structurale appelant une énergie médiate face à une sursollicitation fonctionnelle d'énergie immédiate (désynchronisation interne de l'axe somatotrope),
- 15    • J73    l'index dit de risque amylosique exprime le niveau relatif du risque de dégénérescence amyloïde de l'organisme dans son équilibre fonctionnel actuel,
- 20    • J74    l'index dit de résistance insulinique exprime le niveau relatif d'inhibition fonctionnelle de l'activité membranaire de l'insuline indépendamment de celle, temporaire, liée au syndrome général d'adaptation,
- 25    • J75    l'index dit d'amont 1 exprime la part relative de la thyroïde au sein de l'axe thyroïdarien en son implication dans la genèse et dans l'entretien de la pathologie en cours ; par extension, il contribue à l'évaluation de la part relative du niveau d'activité endocrine périphérique comparé à celui du niveau d'activité endocrine centrale dans la genèse et dans l'entretien de la pathologie en cours,
- 30    • J76    l'index dit d'amont 2 exprime la part relative de la thyroïde au sein de l'équilibre métabolique imposé par l'activité de la fraction folliculaire de l'axe gonadotrope en son implication dans la genèse et dans l'entretien de la pathologie en cours ; par extension, il contribue à l'évaluation de la part relative du niveau d'activité endocrinométabolique périphérique comparé à celui du niveau d'activité endocrine axiale centripète dans la genèse et dans l'entretien de la pathologie en cours,
- 35    • J77    l'index dit d'amont 3 exprime la part métabolique relative de la thyroïde dans l'activité compensatoire de l'axe thyroïdo-somato-



- trope en son implication à la genèse et à l'entretien de la pathologie en cours ; par extension, il contribue à l'évaluation de la part relative du niveau d'activité métabolique périphérique comparé à celui du niveau d'activité métabolique centrale dans la genèse et dans l'entretien de la pathologie en cours,
- 5 • J78 l'index dit d'amont 1 global exprime la part relative de la fraction folliculaire de l'axe gonadotrope par rapport à celle de la fraction thyro-métabolique de l'axe thyrotrope en leur implication dans la genèse et dans l'entretien de la pathologie en cours ; par
- 10 extension, il contribue à l'évaluation de la part relative du niveau d'activité endocrine axiale centripète comparé à celui du niveau d'activité endocrine centrale,
- J79 l'index dit d'amont 2 global exprime la part relative de l'activité compensatoire de l'axe thyro-somatotrope par rapport à celle de
- 15 la fraction thyro-métabolique de l'axe thyrotrope en leur implication dans la genèse et dans l'entretien de la pathologie en cours ; par extension, il contribue à l'évaluation de la part relative du niveau d'activité métabolique centrale comparé à celui du niveau d'activité endocrine centrale,
- 20 • J80 l'index dit d'amont 3 global exprime la part relative de l'activité compensatoire de l'axe thyro-somatotrope par rapport à celle de la fraction folliculaire de l'axe gonadotrope ; par extension, il contribue à l'évaluation de la part relative du niveau d'activité métabolique centrale comparé à celui de l'activité endocrine
- 25 axiale centripète,
- J81 l'index dit de rendement thyroïdien exprime la part relative de l'activité métabolique thyroïdienne par rapport à celle du niveau de sollicitation hypophysaire ; par extension, il contribue à l'évaluation du seuil de réponse thyroïdien à sa sollicitation
- 30 hypophysaire,
- J82 l'index dit de radicaux libres exprime le taux circulant global des radicaux libres,
- J83 l'index dit de radicaux libres corrigé exprime le taux circulant résiduel des radicaux libres,

- J84 l'index dit de radicaux libres comparé exprime le taux relatif des radicaux libres à finalité structurale par rapport à celui à finalité fonctionnelle,
- 5 • J85 l'index dit de nocivité radicalaire exprime le taux relatif des radicaux libres toxiques par rapport à celui des radicaux libres biologiquement justifiés,
- J86 l'index dit d'apoptose corrigé bis exprime le taux relatif d'apoptoses anticipées par rapport à celui physiologique,
- 10 • J87 l'index dit d'histamine évoquée exprime le taux circulant actif de l'histamine,
- J88 l'index dit d'histamine potentielle exprime le taux de transporteurs fixes comme mobiles de l'histamine,
- J89 l'index dit de TRH exprime la part relative de l'activité verticale de la TRH au sein de l'axe thyroïdienne,
- 15 • J90 l'index TRH dit d'activité relative intrathyroïdienne exprime la part relative de la TRH dans l'activité endocrine de la thyroïde,
- J91 l'index dit d'expansion carcinogène exprime le degré et la vitesse d'évolutivité anarchique tissulaire au sein de l'organisme ; par extension il permet de suivre la propension évolutive d'une tumeur connue, son degré et sa vitesse de développement,
- 20 • J92 l'index dit de cancérose exprime le degré d'activité relative des facteurs endocrino-métaboliques propices à la dysplasie,
- J93 l'index dit d'adénose exprime le degré d'activité relative des facteurs endocriniens propices à l'hyperplasie,
- 25 • J94 l'index dit d'ischémie-reperfusion exprime le niveau de congestion tissulaire relatif à l'activité métabolique cellulaire,
- J95 l'index dit thrombogénique exprime le risque de transformation athérogène des parois artérielles ; par extension il permet d'évaluer le risque de formation de thrombose endoluminale,
- 30 • J96 l'index dit thrombosique exprime le risque de formation de thrombus ; par extension il permet d'évaluer le niveau de coagulabilité sanguine,
- J97 l'index dit de rapport génital corrigé exprime le niveau basique de l'activité relative des androgènes tissulaires par rapport à celle des oestrogènes, hors des phénomènes aigus d'adaptation,
- 35

- J98 l'index dit musculotrope exprime le niveau relatif d'activité endocrinométabolique de la cible musculaire selon la balance d'orientation gonadique ostéomusculaire,
- 5 • J99 l'index dit œstrogénique corrigé exprime l'activité tissulaire endocrino-métabolique des oestrogènes ; par extension, il témoigne de leur niveau potentiel d'activité spécifique au sein de la structure de l'organisme,
- 10 • J100 l'index dit d'androgénie génitale exprime l'activité tissulaire endocrino-métabolique des androgènes gonadiques ; par extension, il témoigne de leur niveau potentiel d'activité spécifique au sein de la structure de l'organisme,
- 15 • J101 l'index dit d'androgénie génitale comparée exprime le niveau d'activité métabolique des cibles tissulaires spécifiques des androgènes ; par extension, il témoigne de leur niveau fonctionnel d'activité au sein de la structure de l'organisme,
- 20 • J102 l'index dit de "starter" exprime la part relative de la sollicitation hépatotrope du système splanchnique par rapport à celle splénotrope, en réponse à toute agression à cible tissulaire directe ou indirecte ; par extension, il témoigne du niveau fonctionnel relatif du glucagon par rapport à celui de l'adrénaline dans la mise en action du syndrome général d'adaptation et par conséquent de leur seuil respectif de réponse aux sollicitations endogènes comme exogènes ; par extension en outre, il témoigne du niveau relatif prioritaire de la réponse adaptative énergo-métabolique par rapport à celle neuro-endocrinienne,
- 25 • J103 l'index dit de relance thyroïdienne corrigée exprime la part endogène dans le niveau de sollicitation de l'axe thyroïdienne par le locus coeruleus ; par extension, il témoigne du degré de désadaptation endogène de l'organisme,
- 30 • J104 l'index dit proinflammatoire exprime le potentiel dysmétabolique de la désadaptation thyroïdienne endogène et de son correcteur cortisolé ; par extension, il témoigne du degré de sollicitation inflammatoire de la structure dans son module d'adaptabilité,
- 35 • J105 l'index dit d'inflammation exprime le niveau effectif d'activité inflammatoire de l'organisme, d'origine endogène, dans son

actualité fonctionnelle ; par extension, il témoigne du seuil et du gradient de réactivité inflammatoire du sujet,

- J106 l'index dit d'inflammation comparée exprime la part relative de l'inflammation fondamentale et structurale par rapport à celle d'expression d'ajustement fonctionnelle et/ou d'adaptation,
- J107 l'index dit d'interleukine 1 exprime le niveau d'activité spécifique de l'interleukine 1, tant dans sa sollicitation de croissance que dans sa spécificité lymphocytaire,
- J108 l'index dit de déhydroépiandrostérone exprime le niveau d'activité endocrino-métabolique de la DHEA ; par extension il permet d'évaluer son niveau de sécrétion et le degré de transformation gonadotrope,
- J109 l'index dit de sérotonine exprime le niveau d'activité autacoïde et métabolique de la sérotonine périphérique ; par extension il permet d'évaluer le niveau d'activité neuro-métabolique de la sérotonine centrale,
- J110 l'index dit de démyélinisation corrigée exprime le niveau relatif d'adaptabilité de la réponse énergo-métabolique de l'insuline dans son rapport chronologique à celle endocrine de l'hormone de croissance,
- J111 l'index dit d'expansivité exprime le niveau potentiel de croissance cellulaire dans sa fonction d'adaptation métabolique structurale,
- J112 l'index dit d'expansivité bis exprime le degré de risque de développement cellulaire anarchique lié aux modalités adaptatives du métabolisme dans ses conséquences d'implication structurale,
- J113 l'index dit d'expansivité global exprime la part effective d'expansion cellulaire conservée par rapport au degré de destruction des cellules pathologiques,
- J114 l'index dit d'ACTH exprime le niveau d'activité organo-métabolique de l'hormone corticotrope,
- J115 l'index dit de PTH exprime le niveau d'activité endocrino-métabolique de la parathormone,
- J116 l'index dit de rendement gonadotrope exprime la part relative de l'activité endocrine des œstrogènes gonadiques par rapport à

- celle du niveau de sollicitation hypophysaire ; par extension, il contribue à l'évaluation du seuil de réponse oestrogénique à sa sollicitation hypophysaire ; par extension en outre, il contribue à l'évaluation de la part de la déficience fonctionnelle gonadique dans le niveau d'activité réactionnelle des gonadotrophines hypophysaires,
- J117 l'index dit de congestion pelvienne exprime le niveau relatif de la congestion pelvienne physiologique par rapport à celle pathologique,
  - 10 • J118 l'index dit de congestion splanchnique exprime le niveau relatif de la congestion active du réservoir splanchnique ; par extension, il situe le niveau relatif de congestion adaptée et de sa réduction réactionnelle,
  - 15 • J119 l'index dit score de croissance exprime la résultante balancée des facteurs de croissance et d'anticroissance ; par extension, il évalue la croissance réelle tant organique que fonctionnelle ; par extension en outre, il évalue le potentiel de développement d'organes sains ou pathologiques, de raisons structurales, fonctionnelles ou adaptatives, d'adaptation structurale ou fonctionnelle,
  - 20 • J120 l'index dit score de croissance GH exprime le niveau résultant de l'activité endocrinométabolique de l'hormone de croissance ; par extension, il évalue la part relative de l'axe somatotrope dans le syndrome général d'adaptation ; par extension en outre, il évalue la part relative de l'axe somatotrope dans le recrutement et la répartition de l'énergie tant structurelle que fonctionnelle ; par extension enfin, il évalue la part relative de l'hormone de croissance tant architecturale, évolutive ou d'entretien, tant chronologique fonctionnelle ou d'adaptation dans la répartition de l'énergie métabolique,
  - 25 • J121 l'index dit TRH/TSH exprime le niveau relatif de l'activité tissulaire, tant structurale qu'adaptative de la TRH [hormone libérant la TSH (de l'anglais : "thyroid-stimulating hormone releasing hormone")] par rapport à celle de la TSH ; par extension, il évalue la part relative de la congestion par rapport à
  - 30
  - 35

- l'hyperplasie dans le processus d'adaptation anabolique ; par extension en outre, il évalue la part relative de la nutrition par rapport à la production métabolique, celle de l'adaptation neuro-endocrine par rapport à celle organométabolique, celle de l'élaboration potentielle par rapport à la réalisation structurale, et celle de l'imaginaire par rapport à la réalisation matérielle,
- J122 l'index dit d'efficacité thyroïdienne exprime l'activité tissulaire de la thyroïde dans sa participation à l'activité structurale,
  - J123 l'index dit d'efficacité thyroïdienne relative exprime la part relative de l'activité métabolique tissulaire de la thyroïde par rapport à son activité métabolique proprement dite,
  - J124 l'index dit d'oxydation exprime la part exclusive de la phase d'oxydation dans le phénomène d'oxydoréduction ; par extension, il contribue à l'évaluation du niveau de la respiration cellulaire,
  - J125 l'index dit de réduction exprime la part exclusive de la phase de réduction dans le phénomène d'oxydoréduction ; par extension, il contribue à l'évaluation du niveau de l'activité antioxydante de l'organisme,
  - J126 l'index dit pro-amyloïde exprime le niveau d'hypométabolisme intracellulaire ; par extension, il évalue le degré d'insuffisance respiratoire cellulaire et celui d'insuffisance nutritionnelle cellulaire,
  - J127 l'index dit de risque amyloïde exprime le risque de dégénérescence amyloïde de l'organisme ; par extension, il évalue le risque de maladie dégénérative intracérébrale, en particulier les maladies de Parkinson et Alzheimer,
  - J128 l'index dit de rendement thyroïdien bis exprime la part relative de l'activité tissulaire de la thyroïde par rapport à celle du niveau de sollicitation spécifique des trophines hypophysaires ; par extension, il contribue à l'évaluation du seuil relatif de participation de la thyroïde à la distribution cellulaire,
  - J129 l'index dit de rendement thyroïdien comparé exprime la part relative de l'activité tissulaire de la thyroïde par rapport à celle métabolique totale ; par extension, il contribue à l'évaluation du

seuil relatif de sollicitation de l'activité d'orientation de la distribution cellulaire de l'axe thyroïdienne,

- J130 l'index dit de fraction oestrogénique n°3 exprime la part relative de la régulation endocrine tissulaire des oestrogènes au sein de l'appareil gonadique,
- J131 l'index dit de fraction oestrogénique n°4 exprime le surcoût adaptatif endocrinométabolique de l'activité tissulaire des oestrogènes,
- J132 l'index dit de fraction oestrogénique n°5 exprime la part relative des oestrogènes consacrée à la croissance organo-tissulaire,
- J133 l'index dit de fraction oestrogénique général exprime la part globale, tant structurale qu'adaptative, des oestrogènes consacrée à la croissance organo-tissulaire,
- J134 l'index dit de fraction oestrogénique n°6 exprime l'activité endocrino-métabolique des oestrogènes consacrée à l'adaptation de mode structural structuro-fonctionnelle ; par extension, il évalue le niveau de solidarité gonadothyroïdienne au sein des divers modules d'adaptabilité et aide à évaluer le degré de responsabilité de la demande oestrogénique dans la dysfonction thyroïdienne,
- J135 l'index dit de fraction oestrogénique n°7 exprime le surcoût adaptatif endocrinométabolique de l'activité des oestrogènes consacrée à l'adaptation de mode structural structuro-fonctionnelle ; par extension, il évalue le coût endocrinien de la solidarité gonadothyroïdienne au sein des divers modules d'adaptabilité, et évalue le coût réinjecté de la demande oestrogénique dans la dysfonction thyroïdienne,
- J136 l'index dit de fraction oestrogénique n°8 exprime l'activité endocrine des oestrogènes au sein du module d'adaptabilité gonadotrope ; par extension, il évalue le niveau d'équilibre anabolisme-catabolisme tissulaire et le niveau d'équilibre tissulaire du remodelage osseux,
- J137 l'index dit oestrogénique général quantitatif exprime l'activité quantitative finale des oestrogènes au niveau cellulaire et tissulaire ; par extension, il évalue la rentabilité de la production

protéique et la part relative de l'activité nucléaire par rapport à celle cellulaire puis tissulaire,

- J138 l'index dit de fraction oestrogénique spécifique exprime la part de l'activité musculotrope des oestrogènes ; par extension, il évalue le niveau d'activité endocrine des oestrogènes au sein de celle gonadique,
- J139 l'index dit oestrogénique comparé n°1 exprime la part relative de l'activité oestrogénique consacrée à la croissance organo-tissulaire par rapport à celle totale endocrino-métabolique,
- 10 • J140 l'index dit oestrogénique comparé n°2 exprime la part relative de l'activité oestrogénique consacrée à la croissance organo-tissulaire par rapport à celle tissulaire endocrino-métabolique totale,
- 15 • J141 l'index dit oestrogénique comparé global exprime la part de l'activité oestrogénique consacrée à la croissance organo-tissulaire tant adaptative de restauration comme de fonction que structurale basale et d'adaptabilité,
- J142 l'index dit de rendement oestrogénique somatotrope exprime la part relative de l'activité de croissance organo-tissulaire des oestrogènes périphériques par rapport à l'activité globale de la gonadotrophine folliculostimulante de l'hypophyse,
- 20 • J143 l'index dit de rendement oestrogénique organo-tissulaire quantitatif, exprime la part relative de l'activité organo-tissulaire des oestrogènes périphériques par rapport à l'activité globale de la gonadotrophine folliculostimulante de l'hypophyse,
- 25 • J144 l'index dit FSH exprime l'activité organo-métabolique de l'hormone de stimulation folliculaire de l'hypophyse,
- J145 l'index dit LH exprime l'activité endocrino-métabolique de l'hormone de stimulation lutéale de l'hypophyse,
- 30 • J146 l'index dit FSH bis exprime l'activité endocrino-métabolique de l'hormone de stimulation folliculaire de l'hypophyse,
- J147 l'index dit LH bis exprime l'activité organo-métabolique de l'hormone de stimulation lutéale de l'hypophyse,



- J148 l'index dit de rendement progestéronique exprime la part relative de l'activité endocrine de la progestérone par rapport à celle oestrogénique au sein de la gonade,
- 5 • J149 l'index dit cétonique exprime le niveau de prévalence du glucagon sur la réaction adrén-insulinique ; par extension, il évalue la part relative de la voie cétonique dans la gestion énergétique d'origine glucidique par rapport à celle insulinique et celle cortico-adrénergique,
- 10 • J150 l'index dit TRH total subliminaire exprime le seuil de réactivité de la TRH dans son activité endocrine thyroïdienne tant hypophysaire que thyroïdienne, comme dans son activité métabolique thyroïdienne,
- 15 • J151 l'index dit de carcinogénèse active exprime le niveau effectif carcinogénétique de l'organisme conservé et rapporté au degré de destruction des cellules pathologiques tant apoptotique que nécrotique,
- 20 • J152 l'index dit de carcinogénèse active comparée exprime le niveau fonctionnel effectif de carcinogénèse de l'organisme conservé et rapporté au degré de destruction des cellules pathologiques tant apoptotique que nécrotique,
- 25 • J153 l'index dit gonadotrophique exprime la part de responsabilité dans la sollicitation et dans la réponse thyroïdienne tant métabolique qu'endocrine dans l'adaptation fonctionnelle de structure,
- J154 l'index dit de fraction oestrogénique tissulaire globale exprime la part relative de l'activité des oestrogènes consacrée entièrement aux tissus.

Le produit logiciel selon l'invention est utilisable avec un ordinateur, qu'il soit notamment numérique ou analogique. En pratique il est chargé, soit directement dans une mémoire de l'ordinateur, soit indirectement au moyen d'une interface logicielle ou d'un module "hardware" intermédiaire, ladite mémoire étant interne (de préférence) ou auxiliaire.

Quel que soit le mode de fonctionnement, la configuration, la structure ou le système d'exploitation de l'ordinateur, le produit logiciel est

avantageusement stocké sur un support exploitable par ordinateur. Il comprend des moyens logiciels exploitables par ordinateur pour exécuter les étapes (3°) et (4°) du procédé selon l'invention.

En pratique, ledit produit logiciel comprend :

- 5 (A) un champ pour saisie (i) du nom ou du code du patient, (ii) son âge, et (iii) son sexe, d'une part, et tout traitement éventuel connu qu'il suit ou qu'il a déjà suivi, d'autre part ;
- (B) un champ pour saisie (iv) d'un ou plusieurs paramètres hématiques déterminés *in vitro* sur le sang du patient et (v) de  
10 la date desdites mesures ;
- (C) un champ comportant (vi) l'ensemble des indices J1 à J157, (vii) leur mode de calcul et (viii) leurs valeurs médianes déterminées chez des sujets reconnus sains ;
- (D) une commande pour (ix) le calcul d'un indice J, de plusieurs  
15 indices J ou de la totalité des indices J en fonction des paramètres hématiques du champ (B) déterminés sur le sang du patient à tester, et pour (x) la comparaison de la valeur ainsi obtenue pour au moins un desdits indices J avec sa valeur médiane du champ (C) ; et,
- 20 (E) des moyens pour classer, visualiser, éditer et/ou imprimer le résultat obtenu par mise en œuvre de la commande (D) à partir des champs (A), (B) et (C).

Le champ (A) est prévu pour la saisie des informations, qui sont essentielles et nécessaires pour identifier le patient (son nom ou son numéro  
25 de code, son âge), et des informations permettant une amélioration de l'analyse de la comparaison selon l'étape (4°) du procédé de l'invention (traitement suivi).

Il est recommandé de noter la date du prélèvement de l'échantillon de sang et (si elle est différente) celle de la détermination du  
30 ou des paramètres de l'étape (2°).

Chaque valeur médiane d'un indice J est constituée par un intervalle de valeurs normales déterminé préalablement à partir de sujets réputés sains.

De plus, le produit logiciel selon l'invention comprendra  
35 avantageusement une instruction pour reconnaître et signaler toute anomalie

constituée par une valeur d'un indice J qui est éloignée de la valeur médiane ou de son dit intervalle.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de réalisation. Bien entendu, ces exemples ne sont nullement limitatifs mais sont donnés à titre d'illustration.

Dans ces exemples, quand il est fait état de la détermination du ou des paramètres de l'étape (2°) à des instants  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ , etc., il convient de rappeler que les intervalles de temps  $T_1 - T_0$ ,  $T_2 - T_1$ ,  $T_3 - T_2$ , etc. entre deux déterminations, dépendent du patient et de l'évolution de sa pathologie ; en d'autres termes ces intervalles de temps sont variables, leur moyenne étant de 2, 3, 4 voire 6 mois.

#### Exemple 1 - Score de menstruation.

Le score de menstruation comprend, entre autres :  
 une augmentation très notable (voir tableau I) pour :  
 - l'index de nécrose (J45)  
 - l'index d'oxydoréduction (J67)  
 - l'index d'oxydation (J124)  
 - l'index de radicaux libres (J82)  
 - l'index de thrombose (J96), et  
 - le taux de catabolisme (J31) :

**TABLEAU I**  
**SCORE DE MENSTRUATION,**  
**AUGMENTATION DE J45, J67, J124, J82, J96 et J31**

Plage des valeurs des témoins		Date	02/10/99	09/09/00	07/09/99	19/6/00	21/09/99	09/09/97
		Jour du cycle	3j / 30j	1j / 29j	3j/28j	1j/28j	2j	3j/32j
Mini	Maxi	Nom	D. Murielle	D. Murielle	G. Véronique	G. Véronique	M. Danila	D. Cécile
2,5	6	J45	22,97	24,21	109,82	100,63	9,6	77,27

**TABLEAU I (fin)**

Plage des valeurs des témoins		Date Jour du cycle	02/10/99 3j / 30j	09/09/00 1j / 29j	07/09/99 3j/28j	19/6/00 1j/28j	21/09/99 2j	09/09/97 3j/32j
Mini	Maxi	Nom	D. Murielle	D. Murielle	G. Véronique	G. Véronique	M. Danila	D.. Cécile
0,7	2	J67	20257	7720	29391	72334	1215	4707
1,44	81	J124	11309	5917,86	1965	2784	1384,76	817,01
0,25	0,6	J82	842,49	382,92	2205	7336	94,39	408,16
4	8	J96	24,53	25,25	10,26	16,60	3,50	1,05
1,3	1,6	J31	0,75	0,77	2,64	1,93	0,73	1,35

et une diminution très notable (voir tableau II) pour :

- l'index de réduction (J125)
- l'index de fibrose (J8)
- l'index d'amylose (J72)
- le taux d'anabolisme (J32), et l'index de prolactine (J39).

5

**TABLEAU II****SCORE DE MENSTRUATION, DIMINUTION DES INDICES J125,****J8, J72, J32 ET J39**

10

Plage des valeurs des témoins		Date Jour du cycle	02/10/99 3j / 30j	09/09/00 1j / 29j	07/09/99 3j/28j	19/6/00 1j/28j	21/09/99 2j	09/09/97 3j/32j
Mini	Maxi	Nom	D. Murielle	D. Murielle	G. Véronique	G. Véronique	M. Danila	D. Cécile
0,72	116	J125	0,56	0,77	0,07	0,04	1,14	0,17
6	8	J8	0,28	0,43	1,52	0,48	0,68	3,01
10	17	J72	0,56	0,66	1,15	0,26	0,35	0,11
0,65	0,8	J32	0,22	0,23	1,48	0,77	0,21	0,48
0,8	1,2	J39	0,20	0,20	0,24	0,10	0,13	0,05

**Exemple 2 - Score d'ovulation.**

Le score d'ovulation comprend, entre autres :

une augmentation très notable (voir tableau III) pour :

- l'index de prolactine (J39)
- l'index de cortisol (J26)
- l'ensemble des index tissulaires des oestrogènes (J19, J134, J135)
- l'index de réduction (J125)
- l'index de fibrose (J8)
- l'index d'amylose (J72), et
- le taux d'anabolisme (J32) ;

le tableau III montre, dans la même série d'études, cette augmentation exprimée par rapport aux valeurs de base en cours de cycle (O) ou autour de la menstruation (M) ; et

une diminution très notable (voir tableau IV) pour :

- l'index d'activité métabolique des oestrogènes (J20 et J138).

**TABLEAU III**  
**SCORE D'OVULATION, AUGMENTATION D'INDICES**

Jour du cycle Nom	O/M D. Murielle	O/M G. Véronique	O/M M. Danila	O/M D. Cécile
J39	5,03	1,62	1,70	10,75
J26	1,26	2,18	2,29	0,52
J134	2,67	2,40	1,08	1,06
J135	1,29	1,22	1,03	1,54
J19	1,23	1,07	1,02	1,47
J125	57,00	1000,85	24,31	457,51
J8	21,93	4,93	3,87	3,17
J72	8,82	13,06	1,58	30,73
J32	1,41	0,06	0,69	0,36

**TABLEAU IV**  
**SCORE D'OVULATION, DIMINUTION D'INDICE**

Jour du cycle	O/M	O/M	O/M	O/M
Nom	D. Murielle	G. Véronique	M. Danila	D. Cécile
J138	0,32	2,48	1,47	2,16
J20	0,42	0,59	0,85	1,22

**5 Exemple 3 - Syndrome de saison.**

Le syndrome de présaison automnale a été analysé ici. Il témoigne du recrutement métabolique (i.e. mise en œuvre ou mobilisation du potentiel biologique concerné) indispensable à la modification de l'équilibre structurofonctionnel de l'hiver. Il est un temps d'adaptabilité qui

10 comporte la mise en place du carrefour général d'adaptation, la mobilisation immédiate de l'axe thyroïdostomatotrope et la préparation de l'élévation fonctionnelle de l'axe gonadotrope. Il s'exprime par le score préautomnal. Il comprend, entre autres :

une augmentation caractérisée de :

- 15 - pour le plan adaptatif (voir tableau V) :
- l'index starter (J102)
  - l'index d'histamine potentielle (J88)
  - l'index de prolactine (J39)
  - l'index d'histamine évoquée (J87)
  - 20 - l'index de cortisol circulant (J26)
  - l'index d'adaptabilité permissivité cs (J68) ;

TABLEAU V

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
0,85	1,15	J102	1,30
6	12	J88	630,70
0,8	1,2	J39	1,40
20	60	J87	168,87
3	7	J26	7,51
1	3	J68	5,09

- pour le plan thyroïdomatotrope strictement thyroïdrotrope (voir tableau VI) :

- 5
- l'index de relance thyroïdienne (J16)
  - l'index de relance thyroïdienne corrigée (J103)
  - l'index de rendement thyroïdien (J81)
  - l'index TRH/TSH (J121)
  - l'index d'adénose (J93) ;
  - 10 - l'index d'implication thyroïdienne (J9) ;

TABLEAU VI

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
0,05	0,25	J16	0,28
0,1	0,5	J103	0,62
2	3	J81	3,10
0,33	1,70	J121	4,75
10	30	J93	40,98
4	8	J9	27,78

pour le plan thyroïdomatotrope spécifique (voir tableau VII) :

- l'index d'amylose (J72)

- l'index de risque amylosique (J73)
- l'index pro-amyloïde (J126)
- l'index de risque amyloïde (J127)
- l'index de résistance à l'insuline (J74)
- l'index de fibrose (J8)
- l'index d'insuline (J54)
- l'index de démyélinisation (J55) :

TABLEAU VII

Valeur des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
10	17	J72	25,22
5	8	J73	30541,88
0,54	145,50	J126	523,80
0,07	5,56	J127	92,10
0,75	1,25	J74	2,27
6	8	J8	17,87
1,5	5	J54	8,83
5	15	J55	23,11

- pour le plan gonadotrope (voir tableau VIII) :
  - l'index de folliculine (J53)
  - l'index de rendement oestrogénique (J142)
  - le taux d'oestrogènes génitaux (J50)
  - l'index androgénique (J27)
  - le taux d'androgènes totaux (J46)
  - le taux d'androgènes génitaux (J48)
  - l'index oestrogénique corrigé (J99)
  - l'index d'androgénie génitale (J100)
  - l'index d'androgénie génitale comparée (J101) ;



TABLEAU VIII

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
0,75	1,25	J53	1,80
2,14	206,25	J142	7369,90
1,2	2	J27	2,82
0,2	0,25	J46	0,25
0,12	0,17	J48	0,27
0,12	0,16	J50	0,18
0,2	0,5	J99	-0,65
0,05	0,09	J100	-1,86
0,1	0,3	J101	1,90

-pour le plan métabolique (voir tableau IX) :

- 5       - l'index de perméabilité cellulaire active (J61)
- l'index de perméabilité cellulaire active corrigée (J62)
- l'index de perméabilité cellulaire passive (J63)
- l'index de gradient osmolaire intracellulaire actif (J64)
- l'index de gradient osmolaire intracellulaire actif corrigé (J65)
- 10       - l'index d'insuline (J54)
- l'index de croissance corrigé (J36)
- l'index d'oxydoréduction (J67)
- l'index d'oxydation (J124)
- l'index de radicaux libres (J82)
- 15       - l'index de radicaux libres corrigé (J83)
- l'index de radicaux libres comparé (J84)
- l'index de nocivité radicalaire (J85)
- le taux d'anabolisme (J32)
- l'index de congestion pelvienne (J117)
- 20       - l'index de congestion splanchnique (J118)
- l'index de sérotonine (J109)
- l'index de résistance à l'insuline (J74)
- le taux de rendement de l'activité métabolique (J33)
- le taux de catabolisme (J31) ;

TABLEAU IX

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
6	9	J61	15,38
0,8	1	J62	1,72
4	9	J63	57,33
8	12	J64	81,12
1	1,5	J65	5,16
1,5	5	J54	8,83
0,06	0,1	J36	0,15
0,7	2	J67	154827,17
1,44	81,48	J124	1905,92
0,25	0,6	J82	8913,29
1,8	3,5	J83	8896,86
2	4	J84	8894,56
2	6	J85	45789,68
0,65	0,8	J32	1,17
0,01	0,19	J117	1,50
0,01	0,16	J118	1,62
1,5	7,5	J109	14,50
0,75	1,25	J74	2,27
80	1,40	J33	334
1,3	1,6	J31	1,98

-pour le plan pathogénésique (voir tableau X):

- 5       - l'index de nécrose (J45)
- le taux d'expansion membranaire (J40)
- le taux de fracture membranaire (J44)
- l'index de pathogénicité nucléocytoplasmique (J57)
- l'index de carcinogénèse (J59)
- 10       - l'index de carcinogénèse comparée (J60)
- l'index d'expansivité (J111)
- l'index d'expansivité bis (J112)
- l'index d'expansion structurale (J41)

- 5
- l'index de cancérose (J92)
  - l'index de fracture cellulaire (J58)
  - l'index de congestion pelvienne (J117)
  - l'index de congestion splachnique (J118)
  - l'index proinflammatoire (J104)
  - l'index d'inflammation (J105)
  - l'index d'inflammation comparée (J106)
  - l'index de thrombose (J96) ;

10

TABLEAU X

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
2,5	6	J45	27,75
0,08	0,16	J40	0,25
1,5	1,9	J44	4,54
0,8	1,5	J57	1,55
1	3	J59	9,76
1	1,5	J60	2,40
0,06	2	J111	2,11
1	4	J112	4,72
0,04	0,08	J41	0,09
	10	J92	2154166
0,5	1,5	J58	1,69
0,01	0,19	J117	1,50
0,01	0,16	J118	1,62
0,1	0,4	J104	0,42
0,3	2,5	J105	11,24
0,2	2,5	J106	10,39
4	8	J96	26,92

une diminution (voir tableau XI) caractérisée de :

- 15
- l'index de turn over (J7)
  - l'index de catabolisme/anabolisme (J25),
- et de façon relative celle de :
- l'index musculotrope (J98) ;

TABLEAU XI

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
40	60	J7	39,3
1,8	3	J25	1,72
0,53	4,72	J98	4,25

5 En été, l'index musculotrope s'élève à 12,87, le rapport pré-automne/été est donc très inférieur à 1 et est égal à 0,33.

**Exemple 4 - Score de saison**

10 Le syndrome de présaison printanière a été analysé ici. Il témoigne du recrutement métabolique indispensable à la modification de l'équilibre structurofonctionnel de l'été, il est un temps d'adaptabilité qui comporte la mise en place du carrefour général d'adaptation, la mobilisation immédiate de l'axe thyroïdostomatotrope et la préparation de la réduction fonctionnelle de l'axe gonadotrope. Il s'exprime par le score préprintanier. Il comprend, entre autres :

15 une augmentation caractérisée de :

-pour le plan adaptatif (voir Tableau XII) :

- l'index starter (J102)
- l'index d'histamine potentielle (J88)
- l'index de prolactine (J39)
- 20 - l'index d'histamine évoquée (J87)
- l'index d'ACTH (J114)
- l'index de DHEA (108)
- l'index d'adaptation (J3)
- l'index de cortisol circulant (J26)
- 25 - l'index corticosurrénalien (J28) ;

TABLEAU XII

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
0,85	1,15	J102	1,32
6	12	J88	-73,91
0,8	1,2	J39	1,40
20	60	J87	295,00
0,71	3,00	J114	107,07
5	9	J108	132,24
0,25	0,5	J3	0,58
3	7	J26	7,32
2,7	3,3	J28	3,59

5

- pour le plan thyroïdomatotrope strictement thyroïdrotrope (voir tableau XIII) :

- l'index d'implication thyroïdienne (J9)
- l'index de relance thyroïdienne (J16)
- l'index de relance thyroïdienne corrigée (J103)
- l'index TRH/TSH (J121)
- l'index d'adénose (J93) ;

10

TABLEAU XIII

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
0,05	0,25	J16	0,27
0,1	0,5	J103	0,65
0,33	1,70	J121	5,69
4	8	J9	39,00
10	30	J93	63,35

15

- pour le plan thyroïdomatotrope particulier (voir tableau XIV):
- l'index d'amylose (J72)

- l'index de résistance à l'insuline (J74)
- l'index d'expansion membranaire (J40)
- l'index d'insuline (J54)
- l'index de fibrose (J8)
- l'index de croissance corrigé (J36)
- l'index d'expansion structurale (J41)
- l'index de prolactine (J39)
- l'index d'interleukine 1 (J107) ;

TABLEAU XIV

Valeurs des témoins		Index	Valeurs observées
Mini	Maxi		
10	17	J72	29,77
0,75	1,25	J74	1,41
0,08	0,16	J40	0,17
1,5	5	J54	4,92
6	8	J8	13,02
0,06	0,1	J36	0,13
0,04	0,08	J41	0,06
0,8	1,2	J39	1,40
0,1	0,16	J107	0,20

-pour le plan gonadotrope (voir tableau XV) :

- l'index de folliculine (J53)
- l'index de rendement oestrogénique (J142)
- l'index de FSH (J144)
- l'index de LH (J145)
- l'index d'androgénie génitale (J100)
- l'index d'androgénie génitale comparée (J101)
- l'index androgénique (J27)
- le taux d'androgènes totaux (J46)
- le taux d'androgènes génitaux (J48)
- le taux d'oestrogènes génitaux (J50) ;

TABLEAU XV

Valeurs des témoins Maxi	Indices	Valeurs observées
1,25	J53	1,33
206,25	J142	633,62
12,00	J144	76,38
6,00	J145	61,44
0,09	J100	0,35
0,3	J101	0,88
2	J27	2,76
0,25	J46	0,30
0,17	J48	0,21
0,16	J50	0,19

- 5 - pour le plan métabolique (voir tableau XVI) :
- l'index de perméabilité cellulaire active (J61)
  - l'index de perméabilité cellulaire active corrigée (J62)
  - l'index de perméabilité cellulaire passive (J63)
  - l'index de gradient osmolaire intracellulaire actif (J64)
  - 10 - l'index de gradient osmolaire intracellulaire passif (J66)
  - l'index d'insuline (J54)
  - l'index de croissance corrigé (J36)
  - le taux d'anabolisme (J32)
  - 15 - l'index d'oxydoréduction (J67)
  - l'index d'oxydation (J124)
  - l'index de radicaux libres (J82)
  - l'index de radicaux libres corrigé (J83)
  - l'index de radicaux libres comparé (J84)
  - 20 - l'index de nocivité radicalaire (J85)
  - le taux de catabolisme (J31)
  - l'index de sérotonine (J109)

- l'index de résistance à l'insuline (J74)
- l'index de prolactine (J39)
- le taux de rendement de l'activité métabolique (J33)
- l'index de réduction (J125) ;

5.

TABLEAU XVI

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
6	9	J61	16,40
0,8	1	J62	4,31
4	9	J63	20,37
8	12	J64	10,48
1	3,3	J66	3,92
1,5	5	J54	4,92
0,06	0,1	J36	0,13
0,65	0,8	J32	0,89
0,7	2	J67	2515,12
1,44	81,5	J124	233,09
0,25	0,6	J82	468,02
1,8	3,5	J83	464,86
2	4	J84	466,58
1,70	6,00	J85	100039,73
1,3	1,6	J31	1,68
1,5	7,5	J109	16,83
0,75	1,25	J74	1,41
0,8	1,2	J39	1,40
80	140	J33	114,25
0,7	116	J125	271.91

-pour le plan pathogénésique (voir tableau XVII) :

- l'index de nocivité radicalaire (J85)
- l'index de nécrose (J45)
- l'index d'oxydoréduction (J67)



- l'index de fracture cellulaire (J58)
- le taux d'expansion membranaire (J40)
- le taux de fracture membranaire (J44)
- l'index de fibrose (J8)
- 5 - l'index de cancérose (J92)
- l'index de carcinogénèse (J59)
- l'index d'expansion structurale (J41)
- l'index de carcinogénèse comparé (J60)
- le taux de fracture de DNA (J56)
- 10 - l'index d'expansivité (J111)
- l'index d'expansivité bis (J112)
- l'index de pathogénicité nucléocytoplasmique (J57)
- l'index d'expansion carcinogène (J91)
- l'index d'adénose (J93)
- 15 - l'index d'amylose (J72)
- l'index de risque amylosique (J73)
- l'index d'histamine potentielle (J88)
- l'index proinflammatoire (J104)
- l'index d'inflammation (J105)
- 20 - l'index d'inflammation comparé (J106)
- l'index de congestion splanchnique (J118)
- l'index de thrombose (J96)
- l'index pro-amyloïde (J126)
- l'index de risque amyloïde (J127) ;

TABLEAU XVII

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
0,08	0,16	J40	0,32
0,04	0,08	J41	0,18
2,5	6	J45	9,69
6	8	J8	13,02
0,5	1,5	J56	1,62
0,8	1,5	J57	3,43
1,5	1,9	J44	3,96
0,5	1,5	J58	2,12
1	3	J59	43,36
1	1,5	J60	2,49
0,7	2	J67	2515,12
10	17	J72	29,77
5	8	J73	45178,57
1,70	6,00	J85	100039,73
6	12	J88	-73,91
0,3	1	J91	2,70
6	10	J92	6436,12
10	30	J93	63,35
5	8	J96	26,92
0,1	0,4	J104	0,59
0,3	2,5	J105	5,83
0,2	2,5	J106	5,38
0,06	2	J111	2,95
1	4	J112	8,32
0,01	0,19	J117	2,30
0,01	0,16	J118	2,06
0,5	146	J126	423,03
0,1	6	J127	14.45

une diminution caractérisée de :

l'index  $\beta$ MSH/ $\alpha$ MSH (J70) (voir tableau XVIII)

5.

**TABLEAU XVIII**

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées
Mini	Maxi		
6	8	J70	5,04

**Exemple 5** - Variations caractérisées d'indices spécifiques.

On trouve, entre autres une augmentation caractérisée de l'index de  
 10 fibrose dans les phases évolutive, vers la cirrhose, des affections  
 dégénératives hépatiques, en particulier lors des hépatites d'origine virale et  
 les phases évolutives de fibrose pulmonaire lors des poussées de bronchites  
 chroniques.

Le tableau XIX ci-dessous montre l'évolution régressive de l'index  
 15 de fibrose sous l'effet du traitement endobiogénique chez une patiente  
 atteinte d'hépatite C, de l'instant  $T_0$  à l'instant  $T_3$ .

**TABLEAU XIX**

Valeurs des témoins		Indice	Valeurs observées			
Mini	Maxi		$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
6	8	J8	14,5	14,3	6,9	3,8

20

Une augmentation importante de l'index d'apoptose lors des  
 poussées évolutives, et de la replication virale pour les grandes maladies  
 virales telles le sida, les hépatites virales, la grippe et lors des accès  
 caractérisés de suractivités radicalaires.

25

Le tableau XX ci-dessous montre l'évolution régressive de l'index  
 d'apoptose sous l'effet du traitement trithérapique chez un patient atteint du  
 sida, aux instants  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  et  $T_5$ .

TABLEAU XX

Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées					
Mini	Maxi		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>
0,3	0,7	J42	6638	5827	623049	364647	525	91
5	8	J43	3723	2194	20229	3897	412	187

- On trouve également une augmentation de l'index de résistance à l'insuline dans les phases d'installation et les phases évolutives des diabètes de type II non insulino-dépendants.

- Dans le tableau XXI ci-dessous, on a reporté l'évolution régressive de l'index de résistance à l'insuline sous l'effet du traitement endobiogénique et du régime alimentaire chez des patients obèses et prédiabétiques, aux instants T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> et T<sub>3</sub>.

TABLEAU XXI

Patient	Valeurs des témoins		Indice	Valeurs observées			
	Mini	Maxi		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	0,75	1,25	J74	3,15	1,69	0,47	0,37
2	0,75	1,25	J74	30,15	8,51	2,41	
3	0,75	1,25	J74	12,89	9,80	1,05	0,95
4	0,75	1,25	J74	34,7	21,88	0,30	0,19
5	0,75	1,25	J74	3061	143		
6	0,75	1,25	J74	1,83	1,04		
7	0,75	1,25	J74	23,9	3,86	0,44	0,16
8	0,75	1,25	J74	9,12	3,58	0,81	

On observe également une augmentation de l'index d'insuline dans les phases d'installation, comme celles chroniques d'obésité (voir tableau XXII).

5

TABLEAU XXII

Patient	Valeurs des témoins		Indice	Valeurs observées			
				T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
9	1,5	5	J54	4,56	51,16		
10	1,5	5	J54	49,07			
11	1,5	5	J54	3,09	7,88	9,22	90,81
12	1,5	5	J54	4,25	9,96		

10 On observe aussi une augmentation de l'index d'adénose dans les phases d'installation et les phases chroniques d'adénomyose utérine ou prostatique, de dysplasie, de scrofulose, de régression de l'activité mitotique néoplasique (voir tableau XXIII).

TABLEAU XXIII

Patient	Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées				
	Mini	Maxi		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
13	10	30	J93	3409	2143	617,87	1629	2117,60
	6	10	J92	0,011	0,028	0,4315	0,172	0,05
14	10	30	J93	407	223	1036	2118	407,42
	6	10	J92	0,68	1,07	482	0,05	0,68
15	10	30	J93	223	1036	2118	407	223,18
	6	10	J92	1,07	482	0,05	0,68	1,07
16	10	30	J93	54,53	510	3921,9	68715	2447,87
	6	10	J92	0,401	0,009	0,0027		
17	10	30	J93	18,61	34,03	25,87	23,35	
	6	10	J92	1,37	0,19	1,75	7,82	
18	10	30	J93	433,5	581,4	372,13	34,71	312,21
	6	10	J92	1,621	9,099	3,9416	4,795	0,34
19	10	30	J93	162	197,7	215,23	192	
	6	10	J92	47	6,781	19,049	0,82	
20	10	30	J93	29,46	1155	316,99	58,67	35,61
	6	10	J92	2,45	0,14	2,31	1,34	3,94
21	10	30	J93	16,94	25,56			
	6	10	J92	12,47	5,62			
22	10	30	J93	24,82	2680		47,96	
	6	10	J92	3,92	0,87	0,48	3,37	0,64

- On constate une augmentation de l'index de cortisol circulant
- 5 dans toutes les phases aiguës de recrutement du syndrome d'adaptation, comme dans les phases prolongées quelle que soit la nature de l'agression infectieuse, météorologique psychologique ou traumatique (voir tableau XXIV).

TABLEAU XXIV

Patient	Valeurs des témoins		Indices	Valeurs observées				
	Mini	Maxi		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
23	3	7	J26	13,61	11,18			
	2,7	3,3	J28	2,392	3,207			
24	3	7	J26	36,88	11,2	7,89	37,07	23,35
	2,7	3,3	J28	12,33	5,823	2,84	13,47	5,84
25	3	7	J26	6,27	3,22	1,7115	10,94	39,47
	2,7	3,3	J28	1,658	0,62	1,7768	0,883	1,98

En revanche, on note une diminution caractérisée de l'index d'adénose lors des poussées évolutives des affections néoplasiques, et de l'index d'apoptose lors des poussées évolutives des affections néoplasiques (voir Tableau XXV).

TABLEAU XXV

10

Patient	Valeurs des témoins		Indice	Valeurs observées				
	Mini	Maxi		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
0,7	0,3		J42	0,61	0,44	0,34	0,23	0,12
27	0,3	0,7	J42	0,54	0,34	0,25	0,16	0,09
28	0,3	0,7	J42	0,43	0,40	0,37	0,07	
29	0,3	0,7	J42	0,48	0,20	0,18	0,16	0,13
30	0,3	0,7	J42	0,28	0,22	0,20		
31	0,3	0,7	J42	0,56	0,31	0,28	0,21	0,20

On constate aussi une diminution notable de l'index de fibrose dans les phases de régénérescence tissulaire post cicatricielle au décours des interventions chirurgicales, d'une part, et de l'index d'insuline dans les phases d'installation comme celles évolutives des diabètes de type insulino-dépendants, comme de type II non insulino-dépendants, d'autre part.

15

## REVENDICATIONS

1. Procédé pour évaluer l'état biologique dynamique d'un patient, ledit procédé, qui comporte la mesure de plusieurs éléments ou substances  
5 contenus dans le sang et l'interprétation des résultats des mesures effectuées, étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- (1°) mise à disposition du sang d'un patient préalablement prélevé ;  
(2°) détermination *in vitro*, sur ce sang, de substances hématiques servant de paramètres métaboliques et/ou tissulaires appartenant à l'ensemble  
10 comprenant :
- le nombre de globules rouges (GR),
  - le nombre de globules blancs totaux (GB),
  - l'hémoglobine (Hb),
  - le nombre de neutrophiles,
  - 15 - le nombre de éosinophiles,
  - le nombre de basophiles,
  - le nombre de lymphocytes,
  - le nombre de monocytes,
  - le nombre de plaquettes,
  - 20 - la lactate déshydrogénase (LDH),
  - la créatine phosphokinase (CPK),
  - l'hormone de stimulation thyroïdienne (TSH),
  - les phosphatases alcalines,
  - les isoenzymes hépatiques (H1 et H2), osseux (O1) et/ou  
25 intestinaux (I1, I2 et I3) des phosphatases alcalines,
  - l'ostéocalcine,
  - le potassium et le calcium, et
- le cas échéant, au moins une des substances suivantes :
- l'antigène carcino-embryonnaire (CEA),
  - 30 - un ou plusieurs des marqueurs CA15-3, CA125 et CA19-9,
  - les phosphatases acides, en particulier la phosphatase acide prostatique (PAP),
  - l'antigène spécifique de la prostate (PSA),
  - la vitesse de sédimentation horaire (VS1),
  - 35 - la vitesse de sédimentation bihoraire (VS2),



- les hormones thyroïdiennes, notamment la triiodothyronine (FT3) et la thyroxine (FT4),
- les  $\gamma$ -glutamyl transpeptidases,
- les transaminases,
- les chlorures et le sodium, et
- l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) ;

(3°) mesure, à partir de la détermination de l'étape (2°), d'au moins un indice choisi parmi l'ensemble constitué par les indices J1 à J157 qui suivent :

- J1 le rapport dit génital qui est le rapport hématies/leucocytes,
- 10 • J2 le rapport dit génito-thyroïdien qui est le rapport neutrophiles/lymphocytes,
- J3 l'index dit d'adaptation qui est le rapport éosinophiles/monocytes, J3 étant tel que  $J3 = \text{éosinophiles/monocytes} = \text{ACTH/FSH}$ ,
- 15 • J4 l'index dit thyroïdien qui est le rapport LDH/CPK,
- J5 l'index dit oestrogénique qui est le rapport TSH/ostéocalcine,
- J6 l'index dit de croissance qui est le rapport isoenzymes osseux des phosphatases alcalines/ostéocalcine (OI/ostéocalcine),
- J7 l'index dit de "turn-over" qui est le produit  $TSH \times OI$ ,
- 20 • J8 l'index dit de fibrose, J8 étant défini par la relation  $J8 = (TSH)^2(\text{ostéocalcine})^3/100$ ,
- J9 l'index dit d'implication thyroïdienne, qui est le rapport CA15-3/CEA,
- J10 l'index dit d'implication folliculaire, qui est le rapport CA125/CEA,
- 25 • J11 l'index dit d'implication hypothalamo-métabolique, qui est le rapport CA19-9/CEA,
- J12 l'index dit pancréatique, qui est le rapport PAP/PSA,
- J13 l'index dit global TRH d'adaptation, qui est le rapport CA19-9/TSH,
- 30 • J14 l'index dit de mobilisation des leucocytes, J14 étant défini par la relation  $J14 = (\text{plaquettes} \times \text{neutrophiles} \times \text{Hb})/(30 \times \text{leucocytes})$ ,
- J15 l'index dit de mobilisation plaquettaire, J15 étant défini par la relation  $J15 = \text{plaquettes}/(60 \times \text{GR})$ ,
- 35

- J16 l'index dit de relance thyroïdienne, qui est le rapport monocytes/lymphocytes,
- J17 l'index dit de rapport structure sur fonction, J17 étant défini par la relation  $J17 = (\text{neutrophiles} + \text{basophiles} + \text{monocytes}) / (\text{éosinophiles} \times \text{lymphocytes})$ ,
- J18 l'index dit de fraction oestrogénique n°1, qui est le rapport lymphocytes/ostéocalcine,
- J19 l'index dit de fraction oestrogénique n° 2, qui est le rapport neutrophiles/monocytes,
- J20 l'index dit de fraction oestrogénique métabolique, qui est le rapport LDH/ostéocalcine,
- J21 l'index dit thyroïdien de mobilisation métabolique de l'os, qui est le rapport LDH/fraction osseuse des phosphatases alcalines,
- J22 l'index dit thyroïdien de mobilisation endocrino-métabolique de l'os, qui est le rapport TSH/fraction osseuse des phosphatases alcalines,
- J23 l'index dit de rapport d'activité ostéo-musculaire, qui est le rapport CPK/fraction osseuse des phosphatases alcalines,
- J24 l'index dit thyroïdien d'activité métabolique de l'os, qui est le rapport CPK/ostéocalcine,
- J25 l'index catabolisme/anabolisme, J25 étant le rapport J2/J1,
- J26 l'index dit de cortisol circulant, J26 étant le rapport J25/J3,
- J27 l'index dit androgénique, J27 étant le rapport J1/J3,
- J28 l'index dit cortico-surrénalien, J28 étant le rapport J26/J27,
- J29 l'index dit de permissivité cortico-surrénalien, J29 étant le rapport J1/J27,
- J30 l'index dit d'aromatisation des oestrogènes, J30 étant le rapport J29/J1,
- J31 le taux dit de catabolisme, J31 étant le rapport J4/J28,
- J32 le taux dit d'anabolisme, J32 étant le rapport J31/J25,
- J33 le taux dit de rendement de l'activité métabolique, J33 étant défini par la relation  $J33 = (J32 + J31) \times 100/2,25$ ,
- J34 l'index dit de remodelage osseux qui est le produit TSH x J6,
- J35 l'index dit d'activité nucléo-membranaire, J35 étant le rapport

- J5/J6,
- J36 l'index dit de croissance corrigé, J36 étant le rapport  $J6/J7$ ,
  - J37 l'index dit d'anti-croissance, J37 étant le rapport  $1/J36$ ,
  - J38 l'index dit de somatostatine, J38 étant le rapport  $J37/J26$ ,
  - 5 • J39 l'index dit de prolactine, J39 étant défini par la relation  
 $J39 = (J38/J6) \times TSH$ ,
  - J40 le taux dit d'expansion membranaire, J40 étant le produit  
 $J31 \times J36$ ,
  - 10 • J41 le taux dit d'expansion structurale, J41 étant le produit  
 $J32 \times J35$ ,
  - J42 l'index dit d'apoptose, J42 étant le rapport  $J41/J40$ ,
  - J43 l'index d'apoptose dit corrigé, J43 étant le rapport  $J42/J35$ ,
  - J44 le taux dit de fracture membranaire, J44 étant défini par la  
relation  $J44 = J33/(TSH \times J7)$ ,
  - 15 • J45 l'index dit de nécrose, J45 étant le rapport  $J44/J42$ ,
  - J46 le taux dit d'androgènes totaux, J46 étant le produit  $J5 \times J1$ ,
  - J47 le taux dit d'androgènes cortico-surrénaliens, J47 étant défini  
par la relation  $J47 = J46/(1 + J27)$ ,
  - J48 le taux dit d'androgènes génitaux, J48 étant défini par la  
20 relation  $J48 = J46 - J47$ ,
  - J49 l'index dit de progestérone, J49 étant défini par la relation  
 $J49 = J5/(J48 \times J3)$ ,
  - J50 le taux dit d'oestrogènes génitaux, J50 étant défini par la  
relation  $J50 = J5/(1 + J30)$ ,
  - 25 • J51 le taux d'oestrogènes aromatisés, J51 étant défini par la  
relation  $J51 = J5 - J50$ ,
  - J52 l'index dit cortico-surrénalien, J52 étant le rapport  $J25/J1$ ,
  - J53 l'index dit de folliculine, J53 étant défini par la relation  
 $J53 = 20 \times (J5/J49)$ ,
  - 30 • J54 l'index dit d'insuline, J54 étant défini par la relation  
 $J54 = (100 \times J25)/(J7 \times TSH)$ ,
  - J55 l'index dit de démyélinisation, J55 étant défini par la relation  
 $J55 = J54/(J36 \times J6)$ ,
  - J56 l'index dit de fracture DNA, J56 étant défini par la relation  
35  $J56 = (100 \times J5 \times J6 \times J41)/(J7 \times J35 \times J42 \times J45)$ ,
  - J57 l'index dit de pathogénicité nucléocytoplasmique, J57 étant

- défini par la relation  $J57 = (1,7 \times J56)/J44$ ,
- J58 l'index dit de fracture cellulaire, J58 étant défini par la relation  $J58 = 2,5 \times J44 \times J56/J45$ ,
  - J59 l'index dit de carcinogénèse, J59 étant le rapport  $J57/J42$ ,
  - 5 • J60 l'index dit de carcinogénèse comparé, J60 étant défini par la relation  $J60 = (10 \times J58)/J43$ ,
  - J61 l'index dit de perméabilité cellulaire active, J61 étant défini par la relation  $J61 = J6 \times J34/J54$ ,
  - 10 • J62 l'index dit de perméabilité cellulaire active corrigée, J62 étant défini par la relation  $J62 = (J61 \times J29)/J26$ ,
  - J63 l'index dit de perméabilité cellulaire passive, J63 étant défini par la relation  $J63 = J45 \times J35 \times J68 \times 10$  (où J68 est donné plus loin),
  - J64 l'index dit de gradient osmolaire intracellulaire actif, J64 étant défini par la relation  $J64 = 100 \times J54 \times J40 \times J35/J3$ ,
  - 15 • J65 l'index de gradient osmolaire intracellulaire actif corrigé, J65 étant défini par la relation  $J65 = (J64 \times J29)/J26$ ,
  - J66 l'index dit de gradient osmolaire intracellulaire passif, J66 étant défini par la relation  $J66 = (10 \times J43 \times J53)/(J45 \times J8)$ ,
  - 20 • J67 l'index dit d'oxydoréduction, J67 étant défini par la relation  $J67 = (100 \times J45 \times J40 \times J41 \times J54)/(J71 \times J8 \times J38)$  où J71 est donné plus loin,
  - J68 l'index dit d'adaptation permissivité corticosurrénalien, J68 étant défini par la relation  $J68 = J26 - J29 - J28$ ,
  - 25 • J69 l'index dit adaptogène, qui est le rapport  $K/Ca$ ,
  - J70 l'index dit de  $\beta$ MSH/ $\alpha$ MSH (hormones différentielles de stimulation de mélanocytes), J70 étant le rapport  $J4 / J69$ ,
  - J71 l'index dit d'apoptose bis, J71 étant défini par la relation  $J71 = J35/(J36 \times J25)$ ,
  - 30 • J72 l'index dit d'amylose, J72 étant défini par la relation  $J72 = (J38 \times J53 \times J55 \times TSH)/(J4 \times J5 \times J54)$ ,
  - J73 l'index dit de risque amylosique, J73 étant le rapport  $J8/J67$ ,
  - J74 l'index dit de résistance insulinique, J74 étant le rapport  $J38/J54$ ,
  - 35 • J75 l'index dit d'amont 1, J75 étant le rapport  $J4/J9$ ,
  - J76 l'index dit d'amont 2, J76 étant le rapport  $J4/J10$ ,
  - J77 l'index dit d'amont 3, J77 étant le rapport  $J4/J11$ ,

- J78 l'index dit d'amont 1 global, J78 étant le rapport  $J75/J76$ ,
- J79 l'index dit d'amont 2 global, J79 étant le rapport  $J75/J77$ ,
- J80 l'index dit d'amont 3 global, J80 étant le rapport  $J76/J77$ ,
- J81 l'index dit de rendement thyroïdien, J81 étant le rapport  
5  $J4/TSH$ ,
- J82 l'index dit de radicaux libres, J82 étant le rapport  $J67/J54$ ,
- J83 l'index dit de radicaux libres corrigé, J83 étant défini par la  
relation  $J83 = (J67 + J64)/(J54 + J74)$ ,
- J84 l'index dit de radicaux libres comparé, J84 étant défini par la  
10 relation  $J84 = (J67 + (100 \times J40))/(J54 + J74)$ ,
- J85 l'index dit de nocivité radicalaire, J85 étant défini par la  
relation  $J85 = ((J82 + J83 + J84) \times J56)/(3 \times J71)$ ,
- J86 l'index dit d'apoptose corrigé bis, J86 étant le rapport  $J71/J35$ ,
- J87 l'index dit d'histamine évoquée, J87 étant défini par la  
15 relation  $J87 = (\text{éosinophile} \times \text{plaquettes} \times J3)/J52$ ,
- J88 l'index dit d'histamine potentielle, J88 étant défini par la  
relation  $J88 = (J87 \times J63)/(\text{potassium} \times J70)$ ,
- J89 l'index dit de TRH, qui est le rapport  $TSH/FT4$ ,
- J90 l'index dit d'activité relative intrathyroïdienne, qui est le  
20 rapport  $FT3/FT4$ ,
- J91 l'index dit d'expansion carcinogène, J91 étant le rapport  
 $J60/J59$ ,
- J92 l'index dit de cancérose, J92 étant le produit  $J91 \times J54 \times J85$ ,
- J93 l'index dit d'adénose, J93 étant le rapport  $J8/J91$ ,
- J94 l'index dit d'ischémie-repermeation, J94 étant défini par la  
25 relation  $J94 = 10 \times J34 \times J43/J33$ ,
- J95 l'index dit thrombogénique, J95 étant défini par la relation  
 $J95 = 10 \times J34 \times J42 \times J45/J33$ ,
- J96 l'index dit thrombosique, J96 étant défini par la relation  
30  $J96 = J95 \times J87 \times J1/10$ ,
- J97 l'index dit de rapport génital corrigé, J97 étant défini par la  
relation  $J97 = (J14 \times GR)/(GB \times J15) = J14 \times J1/J15$ ,
- J98 l'index dit musculotrope, J98 étant défini par la relation  
 $J98 = J97 \times (CPK/O1)$ ,
- J99 l'index dit oestrogénique corrigé, J99 étant défini par la rela-  
35

- tion  $J99 = J5 \times (\text{ostéocalcine} + 1) / (\text{ostéocalcine} + 1 - J98)$ ,
- J100 l'index dit d'androgénie génitale, J100 étant défini par la relation  $J100 = (J98/J81) \times J99 \times (J97)^2 / (J3 + J97)$ ,
  - J101 l'index dit d'androgénie génitale comparée, J101 étant défini par la relation  $J101 = (2 \times (\text{TSH})^2 \times \text{CPK}) / (J4 \times \text{ostéocalcine} \times O1)$ ,
  - J102 l'index dit de "starter", J102 étant le rapport  $J14/J15$ ,
  - J103 l'index dit de relance thyroïdienne corrigée, J103 étant le produit  $J16 \times J2$ ,
  - J104 l'index dit proinflammatoire, J104 étant le produit  $J103 \times J69$ ,
  - J105 l'index dit d'inflammation, J105 étant le produit  $J104 \times J45$ ,
  - J106 l'index dit d'inflammation comparée, J106 étant défini par la relation  $J106 = J105 / (((\text{VS}2/2) + \text{VS}1)/2) / \text{VS}1$ ,
  - J107 l'index dit d'interleukine 1, J107 étant défini par la relation  $J07 = (J16 \times J38) / (J103 \times J37)$ ,
  - J108 l'index dit de déhydroépiandrostérone, J108 étant défini par la relation  $J108 = (J29 \times J30 \times J47 \times J51 \times J98 \times 1000) / (J49 \times J27 \times J100)$ ,
  - J109 l'index dit de sérotonine, J109 étant défini par la relation  $J109 = (10 \times J102) / (J54 \times J74)$ ,
  - J110 l'index dit de démyélinisation corrigée, J110 étant le produit  $J55 \times J102$ ,
  - J111 l'index dit d'expansivité, J111 étant le rapport  $J36/J35$ ,
  - J112 l'index dit d'expansivité bis, J112 étant le rapport  $J40/J41$ ,
  - J113 l'index dit d'expansivité global, J113 étant défini par la relation  $J113 = (J111 \times J112) / J45$ ,
  - J114 l'index dit d'ACTH, J114 étant le rapport  $J108/J26$ ,
  - J115 l'index dit de PTH, J115 étant défini par la relation  $J115 = (\text{calcium} \times \text{ostéocalcine} \times \text{TSH}) / J4$ ,
  - J116 l'index dit de rendement gonadotrope, J116 étant défini par la relation  $J116 = 1 / (J1 \times J53)$ ,
  - J117 l'index dit de congestion pelvienne, J117 étant défini par la relation,  $J117 = (J59/J60) \times (J94/J33)$ ,
  - J118 l'index dit de congestion splanchnique, J118 étant le rapport  $J117/J14$ ,

- J119 l'index dit score de croissance, J119 étant défini par la relation  $J119 = (J6 \times J37) / (J36 \times J38)$ ,
- J120 l'index dit score de croissance GH, J120 étant défini par la relation  $J120 = (J6 \times J37) / J36$ ,
- 5 • J121 l'index dit TRH/TSH, J121 étant le rapport  $J72/J93$ ,
- J122 l'index dit d'efficacité thyroïdienne, J122 étant le rapport  $J4 / J2$ ,
- J123 l'index dit d'efficacité thyroïdienne relative, J123 étant le rapport  $J122/J81$ ,
- 10 • J124 l'index dit d'oxydation, J124 étant défini par la relation  $J124 = (100 \times J36 \times J54 \times J122) / (J74 \times J26)$ ,
- J125 l'index dit de réduction, J125 étant le rapport  $J124/J67$ ,
- J126 l'index dit pro-amyloïde, J126 étant le produit  $J125 \times J74$ ,
- J127 l'index dit de risque amyloïde, J127 étant le rapport  $J8/J124$ ,
- 15 • J128 l'index dit de rendement thyroïdien bis, J128 étant le produit  $J2 \times J4$ ,
- J129 l'index dit de rendement thyroïdien comparé, J129 étant le rapport  $J128/J81$ ,
- J130 l'index dit de fraction oestrogénique n° 3, J130 étant le rapport  $1/J1$ ,
- 20 • J131 l'index dit de fraction oestrogénique n° 4, J131 étant le produit  $J18 \times J19$ ,
- J132 l'index dit de fraction oestrogénique n° 5, J132 étant le produit  $J19 \times J130$ ,
- 25 • J133 l'index dit de fraction oestrogénique général, J133 étant le produit  $J18 \times J19 \times J130$ ,
- J134 l'index dit de fraction oestrogénique n° 6, J134 étant l'inverse du produit ostéocalcine  $\times J2$ ,
- J135 l'index dit de fraction oestrogénique n° 7, J135 étant le produit  $J18 \times J19 \times J134$ ,
- 30 • J136 l'index dit de fraction oestrogénique n° 8, J136 étant le rapport  $J2/\text{ostéocalcine}$ ,
- J137 l'indice dit oestrogénique général quantitatif, J137 étant le produit  $(J18 + J19) \times (\text{leucocytes}/100)$ ,
- 35 • J138 l'index dit de fraction oestrogénique spécifique, J138 étant le produit  $J5 \times (J98+1)$ ,

- J139 l'index dit oestrogénique comparé n° 1, J139 étant le rapport  $J133/(J5 \times 100)$ ,
- J140 l'index dit oestrogénique comparé n° 2, J140 étant le rapport  $J133/(J99 \times 100)$ ,
- 5 • J141 l'index dit oestrogénique comparé global, J141 étant le rapport  $J133/(J5 \times J99 \times 100)$ ,
- J142 l'index dit de rendement oestrogénique, J142 étant le rapport  $J133/J144$  où J144 est donné plus loin,
- 10 • J143 l'index dit de rendement oestrogénique organo-tissulaire quantitatif, J143 étant le rapport  $J137/J144$  où J144 est donné plus loin,
- J144 l'index dit FSH, J144 étant le rapport  $J114/J3$ ,
- J145 l'index dit LH, J145 étant le produit  $J114 \times J27$ ,
- J146 l'index dit FSH bis, J146 étant le rapport  $J145/J1$ ,
- 15 • J147 l'index dit LH bis, J147 étant le produit  $J144 \times J1$ ,
- J148 l'index dit de rendement progestéronique, J148 étant le rapport  $J49/J138$ ,
- J149 l'index dit cétonique, J149 étant le rapport  $J102/J54$ .
- J150 l'index dit TRH total subliminaire, J150 étant le produit  $TSH \times (CA\ 19/9) \times J90$ ,
- 20 • J151 l'index dit de carcinogénèse active, J151 étant le produit  $J59 \times J113$ ,
- J152 l'index dit de carcinogénèse active comparée, J152 étant le produit  $J60 \times J113$ ,
- 25 • J153 l'index dit gonadotrophéotrope, J153 étant le rapport  $TSH/J2$ ,
- J154 l'index dit de fraction oestrogénique tissulaire globale, J154 étant le rapport  $J140/J139$ ,
- J155 l'index dit de démusculisation, J155 étant le rapport  $J36/J101$ ,
- 30 • J156 l'index dit de score amyloïde, J156 étant défini par la relation  $J156 = (J2 \times J53 \times J72 \times J94 \times J110 \times J126 \times J127)/(J4 \times J5 \times J67 \times J19 \times J20)$  ; et
- J157 l'index dit de nécrose corrigée, J157 étant le produit  $LHD \times J45$  ; et,



- (4°) comparaison d'au moins un des indices J1 à J157 avec le résultat correspondant obtenu selon les étapes (2°) et (3°) sur des sujets déjà reconnus comme étant sains, en vue d'apprécier dans sa dynamique l'état biologique du patient à tester.
- 5 2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on recherche au moins une anomalie au niveau des indices J1 à J157 du patient.
3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, à l'étape (3°), on mesure (i) au moins un indice J1 à J24, et (ii) au moins un indice J1  
10 à J24, et (ii) au moins un indice J25 à J157.
4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que, à l'étape (3°), on mesure au moins 8, 10 ou 15 indices J.
5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on mesure  
15 à l'étape (3°) au moins une partie des indices J1 à J157 qui constituent les scores de fonctions impliquées dans la symptomatologie et/ou la pathologie du sujet que l'on veut étudier.
6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que lesdits scores de fonctions impliquées dans la symptomatologie et/ou la pathologie  
20 sont choisis notamment parmi les scores de grossesse, de menstruation, cardiovasculaires, de thrombose, de la maladie d'Alzheimer, d'athérosclérose, de cancer et de risque de mort subite.
7. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, à l'étape (4°), les indices obtenus pour le patient à étudier sont comparés avec des  
25 valeurs médianes correspondantes déterminées chez des sujets reconnus sains.
8. Produit logiciel chargeable dans la mémoire notamment interne d'un ordinateur, comprenant des portions de code informatique pour exécuter les étapes (3°) et (4°) du procédé de la revendication 1.
- 30 9. Produit logiciel suivant la revendication 8, comprenant :
- (F) un champ pour saisie (i) du nom ou du code du patient, (ii) son âge, et (iii) son sexe, d'une part, et tout traitement éventuel connu qu'il suit ou qu'il a déjà suivi, d'autre part ;

- (G) un champ pour saisie (iv) d'un ou plusieurs paramètres hématiques déterminés *in vitro* sur le sang du patient et (v) de la date desdites mesures ;
- 5 (H) un champ comportant (vi) l'ensemble des indices J1 à J157, (vii) leur mode de calcul et (viii) leurs valeurs médianes déterminées chez des sujets reconnus sains ;
- 10 (I) une commande pour (ix) le calcul d'un indice J, de plusieurs indices J ou de la totalité des indices J en fonction des paramètres hématiques du champ (B) déterminés sur le sang du patient à tester, et pour (x) la comparaison de la valeur ainsi obtenue pour au moins un desdits indices J avec sa valeur médiane du champ (C) ; et,
- 15 (J) des moyens pour classer, visualiser, éditer et/ou imprimer le résultat obtenu par mise en œuvre de la commande (D) à partir des champs (A, (B) et (C).
10. Produit logiciel suivant la revendication 9, caractérisé en ce que chaque valeur médiane d'un indice J est constituée par un intervalle de valeurs normales déterminé préalablement à partir de sujets réputés sains.
- 20 11. Produit logiciel suivant la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce qu'il comprend une instruction pour reconnaître et signaler toute anomalie constituée par une valeur d'un indice J qui est éloignée de la valeur médiane ou de son dit intervalle.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 877 249 A (ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS INC) 11 November 1998 (1998-11-11) the whole document	1
A	US 4 548 909 A (PARRATT DAVID) 22 October 1985 (1985-10-22) abstract	1
Y	EP 0 549 414 A (MELET FRANCOIS) 30 June 1993 (1993-06-30) the whole document	1-7
Y	WO 99 05523 A (COULTER INT CORP) 4 February 1999 (1999-02-04) the whole document	1-7
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2003

Date of mailing of the international search report

28/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreno, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/JP 02/03089

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 044 (P-1161), 4 February 1991 (1991-02-04) &amp; JP 02 280061 A (MOCHIDA PHARMACEUT CO LTD), 16 November 1990 (1990-11-16) abstract</p> <p>-----</p>	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 02/03089

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(vi) PCT - Program for computers
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0877249	A	11-11-1998	AU 6375498 A CA 2235880 A1 EP 0877249 A1 JP 10332689 A	12-11-1998 09-11-1998 11-11-1998 18-12-1998
US 4548909	A	22-10-1985	AT 19555 T AU 7720981 A DE 3174519 D1 EP 0070278 A1 WO 8201593 A1 GB 2109932 A ,B JP 57501691 T US 4740457 A	15-05-1986 21-05-1982 05-06-1986 26-01-1983 13-05-1982 08-06-1983 16-09-1982 26-04-1988
EP 0549414	A	30-06-1993	FR 2685482 A1 DE 69213906 D1 DE 69213906 T2 EP 0549414 A1 ES 2092075 T3	25-06-1993 24-10-1996 06-02-1997 30-06-1993 16-11-1996
WO 9905523	A	04-02-1999	US 5882933 A EP 1000355 A1 JP 2001511525 T WO 9905523 A1	16-03-1999 17-05-2000 14-08-2001 04-02-1999
JP 02280061	A	16-11-1990	NONE	

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 02/03089

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 G01N33/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées
A	EP 0 877 249 A (ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS INC) 11 Novembre 1998 (1998-11-11) le document en entier	1
A	US 4 548 909 A (PARRATT DAVID) 22 Octobre 1985 (1985-10-22) abrege	1
Y	EP 0 549 414 A (MELET FRANCOIS) 30 juin 1993 (1993-06-30) le document en entier	1-7
Y	WO 99 05523 A (COULTER INT CORP) 4 février 1999 (1999-02-04) le document en entier	1-7
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe.

\* Catégories spéciales de documents cités :

"A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche a été effectivement achevée

20 janvier 2003 (20.01.03)

Date d'expédition du rapport de recherche

28 janvier 2003 (28.01.03)

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Fonctionnaire autorisé

n° de télécopieur

n° de téléphone

# **RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°

**PCT/FR 02/03089**

C (suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées
	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 044 (P-1161), 4 février 1991 (1991-02-04) &amp; JP 02 280061 A (MOCHIDA PHARMACEUT CO LTD), 16 novembre 1990 (1990-11-16) abrégé</p>	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 02/03089

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants :

1. ☒ Les revendications n°s 8-11 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

**règle 39-18 (VI) PCT - Programme pour ordinateurs**

2. ☐ Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir :

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s :
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s :

Remarque quant à la réserve ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.  
☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03089

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0877249	A	11-11-1998	AU 6375498 A	12-11-1998
			CA 2235880 A1	09-11-1998
			EP 0877249 A1	11-11-1998
			JP 10332689 A	18-12-1998
US 4548909	A	22-10-1985	AT 19555 T	15-05-1986
			AU 7720981 A	21-05-1982
			DE 3174519 D1	05-06-1986
			EP 0070278 A1	26-01-1983
			WO 8201593 A1	13-05-1982
			GB 2109932 A ,B	08-06-1983
			JP 57501691 T	16-09-1982
			US 4740457 A	26-04-1988
EP 0549414	A	30-06-1993	FR 2685482 A1	25-06-1993
			DE 69213906 D1	24-10-1996
			DE 69213906 T2	06-02-1997
			EP 0549414 A1	30-06-1993
			ES 2092075 T3	16-11-1996
WO 9905523	A	04-02-1999	US 5882933 A	16-03-1999
			EP 1000355 A1	17-05-2000
			JP 2001511525 T	14-08-2001
			WO 9905523 A1	04-02-1999
JP 02280061	A	16-11-1990	aucun	